

Manual para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrinas y metabólicas

Primera Edición

Compiladores y Editores: Dr. Roald Eduardo Gómez Pérez, Dra. Alba Jeanette Salas Paredes.
Mérida-Venezuela.



Manual para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrinas y metabólicas

Primera Edición

*Compiladores y Editores: Dr. Roald Eduardo Gómez Pérez, Dra. Alba Jeanette Salas Paredes.
Mérida-Venezuela.*



**MANUAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y METABÓLICAS**
Primera edición digital, junio 2016

© Copyright 2015

© Dr. Roald E. Gómez Pérez / Dra. Alba J. Salas Paredes.

Compiladores y Editores.

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Capítulo Mérida.

Postgrado de Endocrinología. Universidad de Los Andes.

Mérida-Venezuela.

HECHO EL DEPÓSITO DE LEY

Número de Depósito Legal: If78320166001625

Edición financiada por la:

Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.

Capítulo Mérida

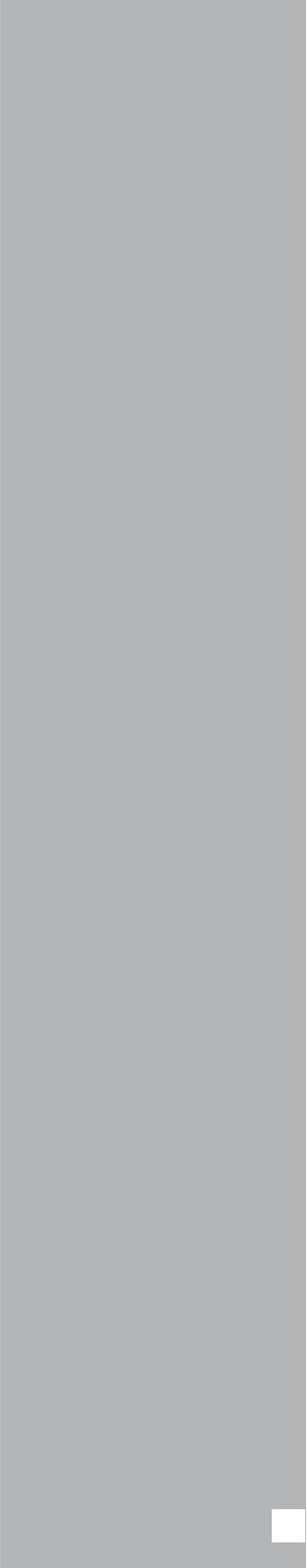
Diseño y maquetación: Martha L. LLeras M.

Diseño de portada: Martha L. LLeras M.

Ilustraciones: Marcos A. Paredes P.

Diseño de logo. Postgrado de Endocrinología: Cristian Pino.

® Reservado todos los derechos: queda completamente prohibido la reproducción parcial o total de este libro por cualquier procedimiento electrónico o mecánico, incluso fotocopias, grabación magnética u óptica, o cualquier sistema de almacenamiento de información o sistema de recuperación, sin la autorización de los titulares de los derechos.



Agradecimientos

A los profesionales de la salud dedicados al ejercicio asistencial de las enfermedades endocrino metabólicas que fueron formados en el postgrado de Endocrinología y que laboran en la Unidad de Endocrinología del Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida-Venezuela, quienes con dedicación y entusiasmo aportaron sus conocimientos en la realización de este manuscrito.



Comité editor

Gómez Pérez, Roald Eduardo

Doctorado en Medicina Interna. Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Fellow en Andrología. Profesor categoría Titular de la Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología y Coordinador de Postgrado de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Salas Paredes, Alba Jeanette

Doctorado en Medicina. Especialista en Endocrinología. Profesor categoría Asociado de la Universidad de Los Andes, Cátedra de Fisiología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Mérida-Venezuela.



Contribuyentes

Benítez Ramírez, Isabel Josefina

Especialista en Endocrinología. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Jefa actual de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Briceño, Yajaira

Especialista en Puericultura y Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Guillén, Mayela

Especialista en Puericultura y Pediatría y Endocrinología Pediátrica. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Osuna Ceballos, Jesús Alfonso

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Fellow en Endocrinología Ginecológica. Fellow en la OMS. Profesor jubilado categoría Titular de la Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Paoli de Valeri, Mariela

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Endocrinología. Profesora categoría Titular de la Universidad de Los Andes. Directora adjunto de la División de Estudios de Postgrados de la Facultad de Medicina. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Rivera Valbuena, Jenny de Los Angeles

Master en Nutrición Clínica. Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Sánchez Monzón, Miguel

Especialista en Endocrinología. Fellow en Pie Diabético. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Uzcátegui Osorio, Lilia Rosa

Doctora en Ciencias Médicas. Fellow en Metabolismo Óseo. Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Profesora jubilada categoría Titular de la Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina. Mérida-Venezuela.

Velázquez, Elsy

Doctorado en Ciencias Médicas. Especialista en Diabetes. Especialista en Endocrinología. Profesora jubilada categoría Titular de la Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina. Mérida-Venezuela.

Vielma, Marly

Especialista en Medicina de Familia y Endocrinología. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Zerpa, Yajaira

Especialista en Endocrinología. Profesora contratada de la Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina. Médico adjunto de la Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Colaboradores

Aguirre, Miguel

PhD bioquímica. Especialista en Endocrinología. Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Maracaibo. Miembro del Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Doctor Félix Gómez, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Zulia-Venezuela.

Azkoul, Jueida

Especialista en Endocrinología. Profesora categoría Agregado de la Universidad de Los Andes, Departamento de Fisiopatología. Facultad de Medicina. Mérida-Venezuela.

Bermúdez Bohorques, Andrés

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Endocare Instituto de Endocrinología. Centro Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Bogotá, Colombia. Asociación Colombiana de Diabetes. Bogota-Colombia.

Gil, Victor

Especialista en Endocrinología. Médico adjunto de la Consulta de Endocrinología del Hospital I Lagunillas. Mérida-Venezuela.

Guerrero, Yorly

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Profesora categoría Instructor de la Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina, Núcleo Táchira Pedro Ramón Gutiérrez. Táchira-Venezuela.

Lara, Mariarlenis

Residente de Endocrinología. Unidad de Endocrinología. Instituto Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Lima Martínez, Marcos

Especialista en Endocrinología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Sección de Fisiología Médica. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Ciudad Bolívar-Venezuela.

Luna, Magda

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Fellow en Neuroendocrinología. Ciudad Bolívar-Venezuela.

Mederico, Maracelly

Especialista en Endocrinología.

Mejía, Yanire

Especialista en Endocrinología. Médico adjunto de la Corporación de Salud. Mérida-Venezuela.

Meza, Marisol

Especialista en Endocrinología. Licenciada en Nutrición y Dietética. Médico adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Doctor Pedro Emilio Carrillo. Trujillo-Venezuela.

Pacheco, Julio

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Profesor contratado de la Universidad Rómulo Gallegos. Médico adjunto del Departamento de Medicina Interna. Hospital Luis Razetti. Barinas-Venezuela.

Pedrique, Genoveva

Medico Internista. Residente de Endocrinología. Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Pérez, Judith

Residente en Endocrinología. Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Ramírez, Mónica

Residente de Endocrinología. Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Reyes, Yubriangel

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Lara-Venezuela.

Rincón, Yorgi

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Médico adjunto del Departamento Medicina Interna. Hospital Clínico La Trinidad. Táchira-Venezuela.

Vergel, Maria A

Especialista en Endocrinología. Servicio de Endocrinología. Médico adjunto del Hospital Emiro Quintero Cañizares. Norte de Santander-Colombia.

Villalobos, Marjorie

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Médico adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Maracaibo. Miembro del Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Doctor Félix Gómez, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Zulia-Venezuela.

Villarreal, Yuraima

Especialista en Medicina de Familia y Endocrinología. Servicio de Endocrinología Hospital Sor Juana Inés de la Cruz. Mérida-Venezuela.

Zerpa, José

Especialista en Endocrinología. Médico adjunto de la Consulta de Endocrinología. Hospital I Lagunillas. Mérida-Venezuela.

Reseña histórica de la endocrinología en Mérida, Venezuela

Doctor Jesús Alfonso Osuna Ceballos

A comienzos del siglo XX la endocrinología no se encontraba integrada como una disciplina científica. Existían datos dispersos por descripciones de diferentes clínicos del siglo XIX sobre alteraciones de la salud que se expresaban como patologías del sistema endocrino, pero se desconocía su origen. De la antigüedad se conocen descripciones sobre la diabetes, bocio, cretinismo y eunucoïdismo. Es a finales del siglo XIX cuando se constató la relación entre bocio y la glándula tiroides. El cirujano alemán Teodoro Emilio Kocher en 1883, describió las consecuencias de la tiroidectomía radical en humanos, causando deterioro general de la salud que denominó “caquexia estrumipriva”. Kocher recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1909; su conferencia versó sobre fisiopatología de la glándula tiroides.

Desde el punto de vista de la fisiología del sistema endocrino, el descubrimiento de William M. Bayliss y Ernest H. Starling (1902) de la secretina originó un concepto nuevo y un término novedoso: hormona, mensajero químico que estimula a distancia. En años siguientes ocurre un importante desarrollo de la medicina experimental: la búsqueda y caracterización de hormonas. En las primeras tres décadas del siglo XX se había logrado aislar la epinefrina, la tiroxina, la TSH y la insulina, esta última por los investigadores Frederick Bantín y Charley Best, marcando un hito en la historia de la medicina, al abrir el camino para el tratamiento de una enfermedad que se conocía desde la antigüedad: la diabetes mellitus. Paralelamente con estas investigaciones, científicos de los Estados Unidos de Norteamérica y de Europa le dieron vigoroso impulso a la bioquímica, con particular énfasis en el metabolismo intermedio de los carbohidratos y de las proteínas. En años siguientes a 1929 fueron descubiertas las hormonas de naturaleza esteroidea y también las de naturaleza proteica, estimulando el desarrollo de la nueva endocrinología.

En la segunda mitad del siglo veinte se inicia la etapa moderna de la endocrinología. Se describen los conceptos de receptores y mecanismos de acción hormonal. El descubrimiento de neuropéptidos hipotalámicos marcó el inicio de la neuroendocrinología. Se desarrollan el radioinmunoanálisis y otras técnicas analíticas para la medida de los productos de las glándulas endocrinas. De la mano de la bioquímica, la biología molecular, la genética y la inmunología, la endocrinología avanzó a grandes pasos en las últimas siete décadas, construyendo andamiaje propio para el diagnóstico y tratamiento de sus diversas patologías.

En nuestro país la endocrinología tiene una historia relativamente reciente y es el resultado de la obra de investigadores y especialistas clínicos que reprodujeron exitosamente experiencias de su formación en Europa y en los Estados Unidos de Norteamérica. Entre ellos sobresalen los nombres de los Doctores Francisco de Venanzi y Marcel Roche; sus enseñanzas fortalecieron el desarrollo de la especialidad, contribuyendo con la formación de las nuevas generaciones de

endocrinólogos venezolanos en las última siete décadas. Un evento de singular importancia para esta especialidad fue la creación el 10 de julio de 1957 de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, obra de los Doctores de Venanzi y Roche, junto con distinguidos clínicos pioneros de la endocrinología en Venezuela. Es así como nuestro país comienza a tener presencia en el ámbito de la endocrinología mundial.

En la historia de la endocrinología en nuestro país, se debe reconocer el importante papel desempeñado por instituciones de educación universitaria: las Universidades Autónomas Nacionales en particular, con sus Facultades de Medicina; la Universidad Simón Bolívar y el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), que junto con Hospitales del Sistema Nacional de Salud e instituciones médico-asistenciales privadas, han contribuido con el desarrollo de la endocrinología, tanto a nivel clínico como experimental.

En Mérida, la endocrinología como especialidad clínica comienza en 1962 con la creación de la Unidad docente-asistencial de Endocrinología bajo la dirección del Doctor Arturo Paoli Briceño. En años siguientes, mediante el Programa de Formación del personal docente y de investigación de la Universidad de Los Andes (ULA), se incorporan a dicha Unidad especialistas formados en instituciones del exterior. Posteriormente en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), a partir de 1973, se crearon en la Unidad de Endocrinología secciones especiales: de metabolismo de los lípidos, atención al paciente diabético, endocrinología pediátrica y medicina de la reproducción y laboratorio de andrología. De reciente creación es la consulta para atención del “pie diabético”. Además, se realizan consultas para atender problemas de endocrinología general y de enfermedades metabólicas. El trabajo clínico tiene soporte fundamental en el Instituto de Medicina Nuclear de la ULA, en la Unidad de Genética Médica de la Facultad de Medicina-ULA, y en el Laboratorio de Endocrinología del IAHULA, creado en 1983.

La actividad clínica (asistencial) de la Unidad de Endocrinología se lleva a cabo siguiendo normas del Sistema de Cuidados Progresivos del IAHULA; atiende interconsultas de unidades del Departamento de Medicina y de otros Departamentos docente-asistenciales de dicha institución. En lo que concierne a docencia, la Unidad de Endocrinología cumple actividades a nivel de pregrado (Escuela de Medicina-ULA), y de postgrado mediante el Programa de Residencias Universitarias de la Facultad de Medicina-ULA. En 1976 fue creado el Postgrado de Endocrinología. Hasta la cohorte del pasado diciembre de 2014, han egresado del mismo 86 Especialistas, con grado académico reconocido por el Consejo Universitario de la ULA y por el Consejo Nacional de Universidades (CNU). Algunos de estos egresados residen en Mérida. La mayoría trabaja en diferentes ciudades del país. Los especialistas, profesores del Postgrado de Endocrinología, son integrantes del Capítulo Mérida de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Este grupo de endocrinólogos es reconocido a nivel nacional por su activa participación en las actividades científicas que promueve nuestra sociedad científica. Además, varios de sus miembros han hecho contribuciones originales con sus investigaciones, con resultados publicados en revistas científicas de la especialidad, arbitradas, nacionales e internacionales. Esta especialidad en nuestro medio marcha al paso que nos marca la endocrinología moderna.

Las pautas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrinas y metabólicas que se están presentando, son el resultado de sesiones de trabajo que se han realizado en los últimos

años, en los denominados martes académicos, actividad que reúne a los especialistas de la Unidad de Endocrinología, y a los estudiantes del Postgrado de la especialidad, junto con profesionales de otros Departamentos, invitados para el análisis de temas específicos. Para el desarrollo y elaboración de los manuscritos contentivos del diagnóstico y tratamiento de las diferentes patologías reunidas en este manual, se constituyeron equipos de trabajo con tareas específicas, cuidando que las mismas fuesen tratadas con base en la información científica más reciente. Además, en cada sesión de trabajo, y de acuerdo con la metodología y diagramación acordada para la presentación de cada tema, se realizó la ampliación considerada indispensable, y las correcciones necesarias. Posteriormente, los Especialistas y los Estudiantes del Postgrado de Endocrinología, reunidos en talleres de trabajo, revisaron cuidadosamente los materiales elaborados, para presentarlos como el Manual para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas. Este manual será revisado por lo menos cada tres años, para actualizar sus contenidos. Esperando que las mismas sean útiles, no solo para nuestros estudiantes, sino también, para los profesionales que tengan interés en la Endocrinología.

Tabla de contenidos

- 4 ■ Agradecimientos.
- 5 ■ Comité editor.
- 6 ■ Contribuyentes.
- 8 ■ Colaboradores.
- 10 ■ Reseña histórica de la endocrinología en Mérida, Venezuela.

- 14 ■ Capítulo I / Hipófisis**
- 15 ■ Tema 1. Acromegalia.
- 31 ■ Tema 2. Hiperprolactinemia.

- 50 ■ Capítulo II / Diabetes y trastornos metabólicos**
- 51 ■ Tema 3. Evaluación y enfoque diagnóstico del paciente no diabético con hipoglucemia.
- 70 ■ Tema 4. Cetoacidosis diabética en niños y adolescentes.
- 85 ■ Tema 5. Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperosmolar hiperglucémico.
- 95 ■ Tema 6. Manejo de la hiperglucemia en el paciente diabético hospitalizado.
- 105 ■ Tema 7. Diabetes gestacional.
- 116 ■ Tema 8. Evaluación y tratamiento del pie diabético.
- 136 ■ Tema 9. Cirugía bariátrica en el paciente obeso.

- 145 ■ Capítulo III / Glándula suprarrenal**
- 146 ■ Tema 10. Insuficiencia adrenal.
- 163 ■ Tema 11. Síndrome de Cushing.
- 180 ■ Tema 12. Hiperplasia suprarrenal congénita.

- 197 ■ Capítulo IV / Tiroides y paratiroides**
- 198 ■ Tema 13. Nódulo tiroideo.
- 210 ■ Tema 14. Bocio multinodular.
- 222 ■ Tema 15. Hipoparatiroidismo.

- 238 ■ Capítulo V / Crecimiento y desarrollo**
- 239 ■ Tema 16. Enfoque diagnóstico inicial del paciente con talla baja.
- 257 ■ Tema 17. Pubertad precoz.

- 273 ■ Capítulo VI / Gónadas**
- 274 ■ Tema 18. Hipogonadismo masculino.

Capítulo I

Hipófisis



TEMA 1.
Acromegalia



TEMA 2.
Hiperprolactinemia

TEMA 1

Acromegalia

M. Lima, J. Zerpa, Y. Guerrero, J. Rivera, R. Gómez.

16	■	Introducción
16	■	Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia
17	■	Causas
17	■	Manifestaciones clínicas y complicaciones
20	■	Criterios diagnósticos
22	■	Manejo de los pacientes con acromegalia
23	■	Cirugía
23	■	Tratamiento médico
26	■	Radioterapia
26	■	Seguimiento
28	■	Perspectivas a futuro
29	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La acromegalia es una patología que se caracteriza por un exceso de hormona de crecimiento (GH), que se inicia posterior al cierre de las placas epifisarias de los huesos largos; se observa crecimiento progresivo de tejidos blandos, principalmente de la cara y las extremidades, además, afectación de múltiples órganos como el corazón, glándula tiroides, hígado, entre otros, por tanto, se asocia con múltiples manifestaciones sistémicas¹.

La incidencia de acromegalia es aproximadamente de 3 casos por millón de habitantes, y la prevalencia es de 60 casos por millón de personas, afectando en igual proporción a ambos sexos². La enfermedad muchas veces puede pasar desapercibida, siendo diagnosticada 7 ó 10 años después del inicio de los síntomas, a una edad promedio de 40 años³.

Estudios multivariados de estimación de sobrevida a largo plazo indican que niveles de GH superiores a $2,5 \mu\text{g/L}$, mayor duración de la enfermedad y la presencia de hipertensión arterial constituyen factores de mal pronóstico en la sobrevida de los pacientes con acromegalia^{4,5}.

■ Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia⁶. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la Tabla I. Por su parte, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas en el texto como “se recomienda” si derivan de evidencia de mediana o alta calidad, y recomendaciones débiles expresadas en el texto como “se sugiere”, si están basadas en evidencia de muy baja o baja calidad.

TABLA I. Sistema de clasificación de la evidencia

Evidencia	Descripción
Muy baja calidad (MBC)	Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan
Baja calidad (BC)	Series grandes de estudios no controlados
Mediana calidad (MC)	Uno o un número pequeño de estudios controlados o meta-análisis
Alta calidad (AC)	Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento

Tomada de la referencia 6

■ Causas

Más del 90% de las personas con acromegalia presentan un adenoma hipofisario de las células somatotropas, las cuales son las encargadas de secretar GH⁷. El 25% de los adenomas hipofisarios hipersecretantes de GH cosecretan prolactina, pudiendo haber también manifestaciones clínicas secundarias a la hiperprolactinemia⁸. Más del 70% de los tumores somatotropos son macroadenomas, sin embargo, la malignidad de los mismos es extremadamente rara y debe sospecharse solamente si se demuestran metástasis sistémicas⁹.

El exceso de GH provoca un aumento en los niveles circulantes del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1), y por ende ambos constituyen biomarcadores claves en el estudio de los pacientes con acromegalia. En raras ocasiones, la secreción de GH puede derivar de tumores extrahipofisarios, como tumores de células de los islotes pancreáticos o linfomas^{10,11}. También se puede encontrar como causa de acromegalia tumores a nivel hipotalámico hipersecretantes de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), la cual posteriormente estimulará la hipófisis para secretar GH en cantidades excesivas^{12,13}. En raros casos, la acromegalia se relaciona con síndromes familiares, incluyendo neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1), síndrome de McCune-Albright, y el síndrome de Carney^{14,15}.

■ Manifestaciones clínicas y complicaciones

Además de las manifestaciones clínicas condicionadas por compresión del tumor como cefalea y defectos del campo visual, el paciente con acromegalia pudiera tener las siguientes complicaciones clínicas:

Cambios craneofaciales y acrales

Los pacientes con acromegalia debido a la acción sinérgica de la GH y del IGF-1 presentan ensanchamiento y engrosamiento de la nariz, prognatismo, abultamiento frontal, pómulos prominentes y diátesis dental (Figura 1). De igual forma, se observa aumento de tamaño de manos y pies (Figura 2), evidenciándose en estudios radiológicos ensanchamiento de la base de las falanges con formación de osteofitos, entesopatía (mineralización de los ligamentos de inserción), ensanchamiento de diáfisis en el hueso cortical y ensanchamiento de los espacios articulares debido a hipertrofia del cartílago¹⁶.



Ilustración: Marcos A. Paredes P.

Figura 1
Cambios craneofaciales en un paciente con Acromegalia

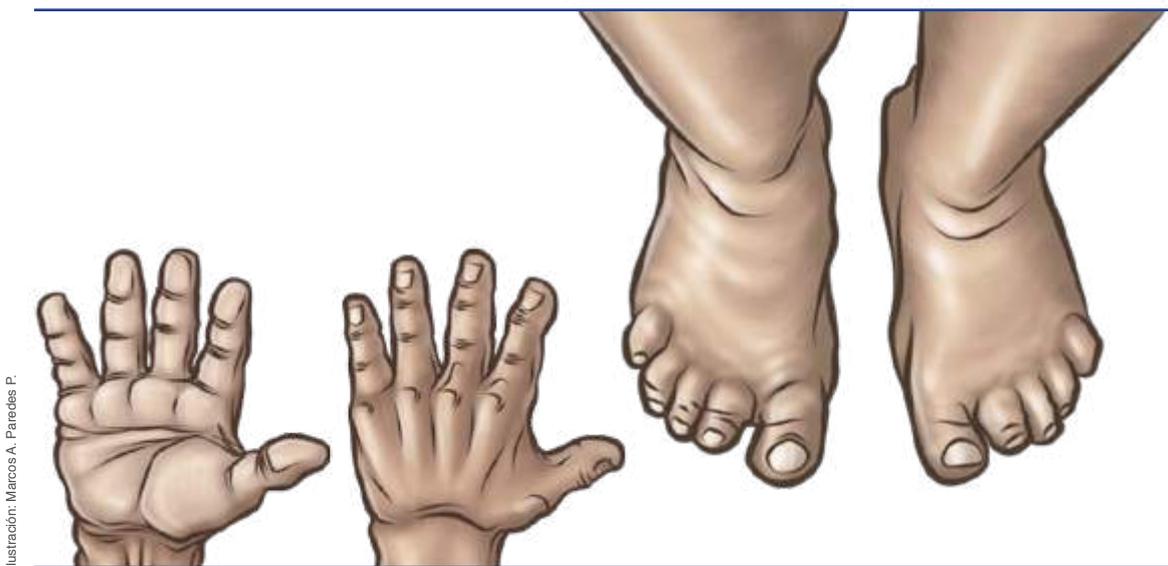


Ilustración: Marcos A. Paredes P.

Figura 2
Aumento de tamaño de pies y manos característico de los sujetos con Acromegalia

Piel

La piel de los pacientes con acromegalia es gruesa debido al depósito de glucosaminoglicanos y al incremento en la producción de colágeno por parte del tejido conectivo. Además se evidencia hiperhidrosis y textura oleosa en cerca del 70% de estos pacientes^{16,17}.

Columna vertebral y tórax

Los cambios óseos también afectan a la columna, evidenciándose cifosis dorsal superior con hiperlordosis lumbar compensatoria. A menudo pueden encontrarse radiculopatías como consecuencia de la formación de osteofitos en los espacios intervertebrales^{16,17}. El tórax sufre cambios como la prominencia de la porción inferior del esternón y la elongación y divergencia de las costillas debido al sobrecrecimiento de las articulaciones condrocostales. Estos cambios de la pared torácica, sumados a la debilidad de los músculos intercostales favorecen la afectación de la función respiratoria¹⁶.

Artropatía periférica

La artropatía acromegálica puede afectar todas las articulaciones, pero principalmente las rodillas, hombros, manos, muñecas y caderas. La artralgia es principalmente mecánica, degenerativa y no inflamatoria, y en etapas avanzadas de la enfermedad pudiera llegar a limitar la movilidad de la articulación¹⁸.

Neuropatía periférica

El síndrome del túnel carpiano es frecuente en este grupo de pacientes, y parece ser debido más a edema del nervio mediano que a la compresión extrínseca del mismo causada por un exceso de tejido conectivo o hipertrofia ósea. El edema del nervio mediano mejora cuando los niveles de GH y de IGF-1 descienden, lo cual sugiere que el control hormonal es clave en esta complicación^{16,17}.

Hipertensión arterial y cardiomiopatía

Algunos estudios han demostrado una mayor incidencia de hipertensión arterial en pacientes con acromegalia, en quienes los niveles elevados de GH y de IGF-1 contribuyen a la alta mortalidad cardiovascular. En un estudio realizado por Vitale y col¹⁹ se compararon 200 pacientes con acromegalia y 200 individuos control de la misma área geográfica, comparables en sexo, edad, índice de masa corporal (IMC) y hábito tabáquico. La incidencia de hipertensión arterial en pacientes con acromegalia fue casi el doble en comparación con el grupo control (46%

vs 25%). Aunque la incidencia de hipertensión en ambos grupos se incrementó con la edad, la hipertensión arterial se desarrolló una década más temprano en el grupo de pacientes con acromegalia y se asoció con menor presión sistólica, pero mayor presión diastólica que en pacientes hipertensos del grupo control. El aumento de la presión diastólica se asoció al efecto estimulador de la GH y del IGF-1 sobre la proliferación del músculo liso vascular. Además, los pacientes con acromegalia presentan hipertrofia del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, lo cual puede ocurrir incluso en ausencia de hipertensión arterial, y refleja la acción de la GH sobre el miocardio^{16,20}.

Complicaciones metabólicas

La GH es una hormona contrarreguladora a la insulina, por lo cual aumenta los niveles de glucemia en sangre, disminuyendo la captación periférica de glucosa y estimulando la producción hepática de la misma, lo que permite explicar la elevada prevalencia de intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus en pacientes con acromegalia¹⁶. De igual forma, se han observado niveles elevados de lipoproteína a (Lp-a), que disminuyen con el tratamiento médico, lo que sugiere que los niveles de Lp-a en plasma pudieran ser regulados por el sistema GH-IGF-1²¹.

■ Criterios diagnósticos

Conforme a lo propuesto en el Consenso de Cortina²² y ratificado recientemente por el Panel de Expertos en Manejo de Acromegalia en Latinoamérica²³, en nuestro servicio se recomienda determinar GH basal e IGF-1, donde una GH menor de 0,4 µg/L y un valor de IGF-1 dentro del rango normal para edad y sexo excluyen el diagnóstico de acromegalia (Evidencia AC). De igual forma, una GH basal superior a 5 µg/L es diagnóstica de acromegalia (Evidencia MBC). En caso de sospecha clínica con una GH entre 0,4 y 4,9 µg/L, se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral con 75 gramos de glucosa (PTOG), con determinaciones séricas de GH a las 2 horas. Una disminución de GH por debajo de 1 µg/L a las 2 horas con valores normales de IGF-1 excluye el diagnóstico de acromegalia (Evidencia AC) (Figura 4). En caso de resultados diagnósticos de acromegalia o de discrepancias entre los niveles de GH y de IGF-1, se debe indicar una Resonancia Magnética Nuclear Contrastada (RMN) con énfasis en área selar para excluir la presencia de un adenoma de hipófisis (Figuras 3 y 4). Si la RMN con énfasis en área selar es negativa, se requiere realizar RMN de tórax y abdomen para descartar lesión de tumores secretores de GH y GHRH¹⁷ (Figura 4).



Figura 3
Resonancia magnética contrastada con énfasis en área selar donde se evidencia macroadenoma de hipófisis en un paciente con Acromegalia
Tomado de referencia 1

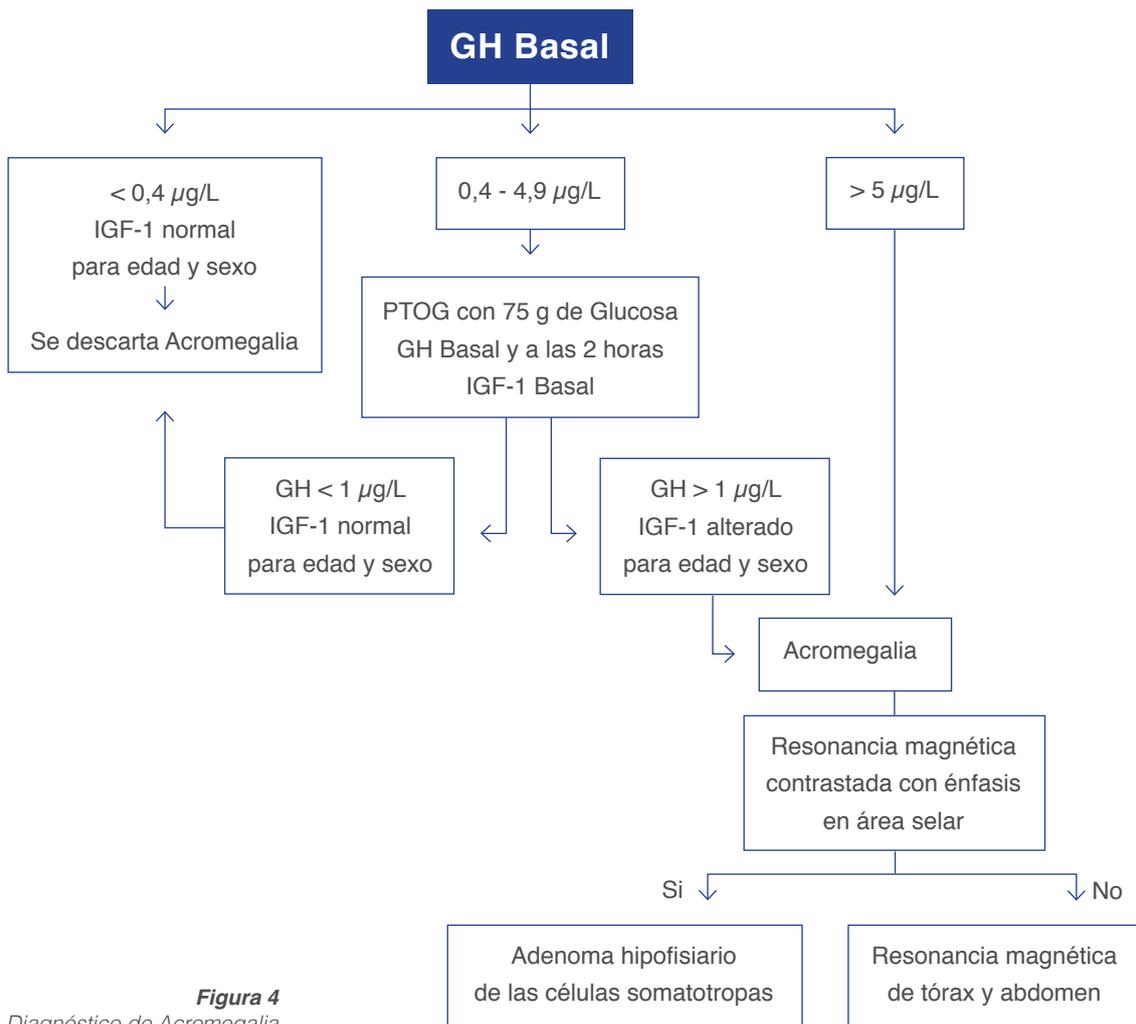


Figura 4
Diagnóstico de Acromegalia

A pesar de los avances en los ensayos bioquímicos y la definición de puntos de corte de GH e IGF-1, todavía existen limitaciones importantes para el diagnóstico de acromegalia. Varios factores pueden influir, entre ellos el patrón de secreción pulsátil de GH, la sensibilidad de la secreción de GH al dormir y cambios en la secreción de la hormona de acuerdo a la edad y el estado nutricional del paciente. También dificulta el diagnóstico la ausencia de uniformidad en los estándares de referencia y análisis de GH y de IGF-1, lo cual provoca una baja reproducibilidad y una amplia variabilidad en particular con IGF-1²³.

Manejo de los pacientes con acromegalia

Existen tres opciones terapéuticas para los pacientes con acromegalia, quirúrgico, médico y radioterapia, cada una con sus ventajas, desventajas, indicaciones y diferentes sitios de acción (Figuras 5 y 6).

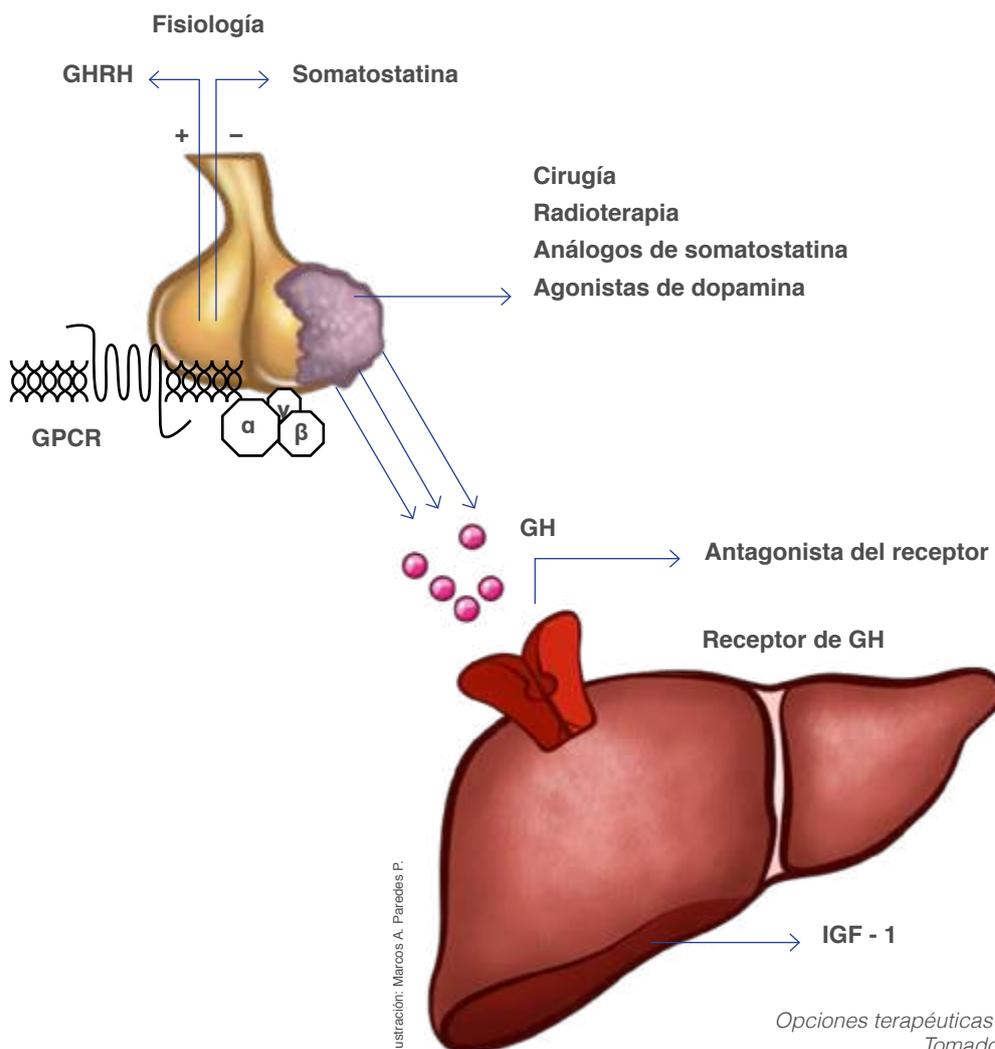


Figura 5
Opciones terapéuticas en Acromegalia
Tomado de referencia 1

■ Cirugía

En acuerdo con la mayoría de los consensos, nuestro servicio recomienda la cirugía transesfenoidal como tratamiento de primera línea en microadenomas (adenomas menores de 10 mm) y macroadenomas no invasivos (adenomas mayores de 10 mm sin invasión a senos cavernosos) hipersecretantes de GH, siendo particularmente útil para descomprimir estructuras que pudieran verse afectadas por efecto de masa como el quiasma óptico (Evidencia AC)²⁴⁻²⁶. En nuestro medio, no se cuenta con los recursos para practicar con frecuencia la cirugía transesfenoidal sino la modalidad transcraneal, la cual si bien es cierto se asocia con una mayor tasa de eventos adversos, constituye una opción quirúrgica válida en estos pacientes.

Por su parte, en pacientes con macroadenoma de hipófisis invasivo se sugiere tratamiento médico por 4 a 6 meses previo a la cirugía con análogos de somatostatina a fin de alcanzar control bioquímico y disminución del volumen tumoral (Evidencia MBC)²⁷. En manos experimentadas la cirugía es habitualmente efectiva, sin embargo, más del 10% de los tumores recidiva y esto se debe a la persistencia de tejido tumoral residual no resecado^{24,25}.

■ Tratamiento médico

El tratamiento médico tiene como meta reducir los niveles de GH y de IGF-1, aminorar los síntomas, y disminuir cualquier efecto compresivo del adenoma hipofisario²⁸. Para tal fin, en nuestro medio contamos con ligandos del receptor de somatostatina, agonistas de la dopamina y el antagonista del receptor de GH pegvisomant.

Ligandos del receptor de somatostatina

La somatostatina es una hormona peptídica con una vida media corta (2 - 3 minutos) y es sintetizada por muchos tejidos, incluyendo el hipotálamo, con la finalidad de inhibir la secreción de GH²⁹. Esta hormona media sus acciones a través de cinco subtipos de receptores (SSR), de los cuales el SSR2 y el SSR5 son los más expresados en los adenomas de hipófisis²⁹. En el mercado farmacéutico se cuenta con análogos de la somatostatina como el octreotide el cual debe ser administrado por vía subcutánea tres veces al día, en virtud de que su vida media es de 2 horas³⁰; este régimen de múltiples inyecciones al día cuenta con limitaciones como una baja adherencia al tratamiento, por lo cual se sintetizaron análogos de acción prolongada como el octreotide de liberación prolongada

(LAR), el cual se basa en el uso de microesferas, que llevan a un incremento en los niveles séricos de la droga al día siguiente posterior a la inyección, seguido de una fase de meseta prolongada de 11 a 40 días post-administración, por lo cual suele administrarse mensualmente y es el más comúnmente usado en nuestra Unidad de Endocrinología³¹. En caso de pacientes sin tratamiento previo, se debe iniciar con una impregnación de octreotide acuoso a dosis de 50 a 100 mcg vía subcutánea cada 8 horas por 2 semanas, y posteriormente se indica el octreotide LAR a dosis de 20 mg cada 4 semanas (28 días). De existir un control inadecuado de los parámetros bioquímicos (Tabla II) se debe aumentar la dosis a 30 mg cada 28 días.

El segundo análogo de liberación prolongada sintetizado es el lanreotide, el cual está disponible en dos formulaciones: lanreotide de liberación sostenida y el autogel. El lanreotide de liberación sostenida incorpora el principio activo dentro de un micropolímero biodegradable, el cual lleva a una rápida liberación de la droga 1 - 2 horas posterior a la inyección; la vida media del lanreotide de liberación sostenida es de 5 días y por tanto debe ser administrado cada 10 - 14 días. El lanreotide autogel es una preparación de depósito en una solución acuosa supersaturada, con una vida media de 25 días²⁸. En nuestro servicio contamos con poca experiencia en el uso de este medicamento; sin embargo, la misma ha sido satisfactoria. La pauta de administración es de una inyección subcutánea profunda de lanreotide autogel de 90 mg cada 28 días, pudiendo ésta aumentar a 120 mg en caso de evidenciar criterios de actividad de la enfermedad.

Los criterios de uso de los análogos de somatostatina son:

- Recomendado en caso de fracaso de la cirugía para alcanzar control bioquímico y disminución del volumen tumoral²⁶.
- Se sugiere su uso como drogas de primera línea cuando hay baja probabilidad de cura quirúrgica, previo a la cirugía (ejemplo: macroadenomas hipofisarios con extensión supraselar)³².
- Recomendado para proveer control parcial o total de la enfermedad, entre el tiempo de administración de la radioterapia y el inicio del máximo beneficio derivado de ésta, ya que la mejoría asociada a esta opción terapéutica suele ser lenta²⁶.

Agonistas de la dopamina

Los agonistas de la dopamina se unen al receptor de dopamina 2 (D2) en la glándula hipofisaria y suprimen la secreción de GH y prolactina en pacientes con

acromegalia²⁸. Tres drogas pertenecen a este grupo: bromocriptina, cabergolina y quinagolida. La bromocriptina ha tenido una eficacia moderada al normalizar los niveles de IGF-1 y GH en el 10 y 20% de los pacientes respectivamente³³. Por otra parte el uso diario de esta droga se asoció con efectos adversos tales como náusea, vómito, diarrea, fatiga e hipotensión ortostática³³.

La cabergolina es un agonista de la dopamina de segunda generación que ha demostrado mayor efectividad que la bromocriptina en la normalización de los niveles de GH y de IGF-1, en el 46 y 39% de los casos respectivamente³⁴. Además, la cabergolina presenta una vida media más prolongada lo cual reduce sustancialmente sus efectos adversos y permite su uso dos veces a la semana, por lo cual es la más recomendada. La pauta de administración en el servicio de Endocrinología del IAHULA es de 0,5 mg lunes y jueves. En nuestro medio no tenemos experiencia con el uso de quinagolida y además no existe suficiente evidencia acerca del uso de este fármaco en pacientes con acromegalia, pero datos disponibles en un pequeño número de pacientes mostró una normalización de los niveles de IGF-1 del 41,6%³⁵.

Las situaciones en las cuales los agonistas de la dopamina pueden ser útiles en el tratamiento de la acromegalia son:

- Sugerido cuando los pacientes prefieren medicación por vía oral, ya que constituye el único fármaco disponible por esta vía de administración (Evidencia MBC)²⁶.
- Sugerido en pacientes seleccionados después de la cirugía, como aquellos con niveles significativamente elevados de prolactina y niveles modestamente elevados de GH y de IGF-1 (Evidencia MBC)²⁶.
- Sugerido como terapia combinada, particularmente en pacientes con respuesta parcial a los análogos de somatostatina (Evidencia BC)³⁶.

Antagonista del receptor de GH

El representante de este grupo es el pegvisomant, el cual es un análogo inyectable de GH, obtenido por ingeniería genética que se une y bloquea la acción de la GH sobre su receptor. La sustitución de aminoácidos en la molécula de GH genera una serie de cambios estructurales que aumentan la afinidad del pegvisomant por el receptor de GH. Además, la pegilación de la molécula aumenta la vida media del fármaco reduciendo su depuración renal y también disminuye la inmunogenicidad de la misma²⁸.

Publicaciones recientes sugieren que la terapia combinada de análogos de somatostatina con pegvisomant puede ser útil en pacientes resistentes a otras modalidades terapéuticas y que no han alcanzado control bioquímico a pesar de la cirugía^{37,38}; sin embargo, en nuestro servicio se tiene poca experiencia con el uso de este fármaco.

Se debe administrar una dosis inicial de 80 mg de pegvisomant por vía subcutánea y a continuación se administrarán 10 mg una vez al día. El lugar de inyección debe ser diferente cada día para prevenir la lipodistrofia³⁹. Los ajustes de dosis deben realizarse cada 4 - 6 semanas en base a las concentraciones séricas de IGF-1, con incrementos de 5 mg/día sin exceder los 30 mg/día.

Las situaciones en las que está indicado el uso de pegvisomant son:

- Recomendado en pacientes con niveles de IGF-1 persistentemente elevados a pesar del uso de dosis máxima de otros agentes como análogos de somatostatina²⁶.
- Sugerido en terapia combinada con análogos de somatostatina, en pacientes con resistencia a la monoterapia²⁶.

■ Radioterapia

En el pasado, la radioterapia ha jugado un papel importante en el manejo de pacientes con acromegalia. De hecho, a pesar de algunas controversias acerca de su eficacia y seguridad, es todavía usada en algunos centros, particularmente de Latinoamérica, debido a su bajo costo²³. Actualmente está recomendada para tumores que persisten después de la cirugía en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento médico²⁶. Los niveles de IGF-1 disminuyen muy lentamente después de la radioterapia y el seguimiento puede requerir más de 15 años, además, hay eventos adversos asociados con la radioterapia que incluyen pérdida de la visión, necrosis cerebral y complicaciones vasculares, hipopituitarismo y daños neuropsicológicos, por lo cual no suele ser indicado en nuestra Unidad de Endocrinología¹⁷.

■ Seguimiento

Se recomienda el seguimiento post-quirúrgico a los 3 - 6 meses, momento en el cual deben determinarse los niveles séricos de GH y de IGF-1, considerando enfermedad activa o controlada de acuerdo a los parámetros descritos en la Tabla II. En caso de discrepancia entre estos valores se debe solicitar GH post-

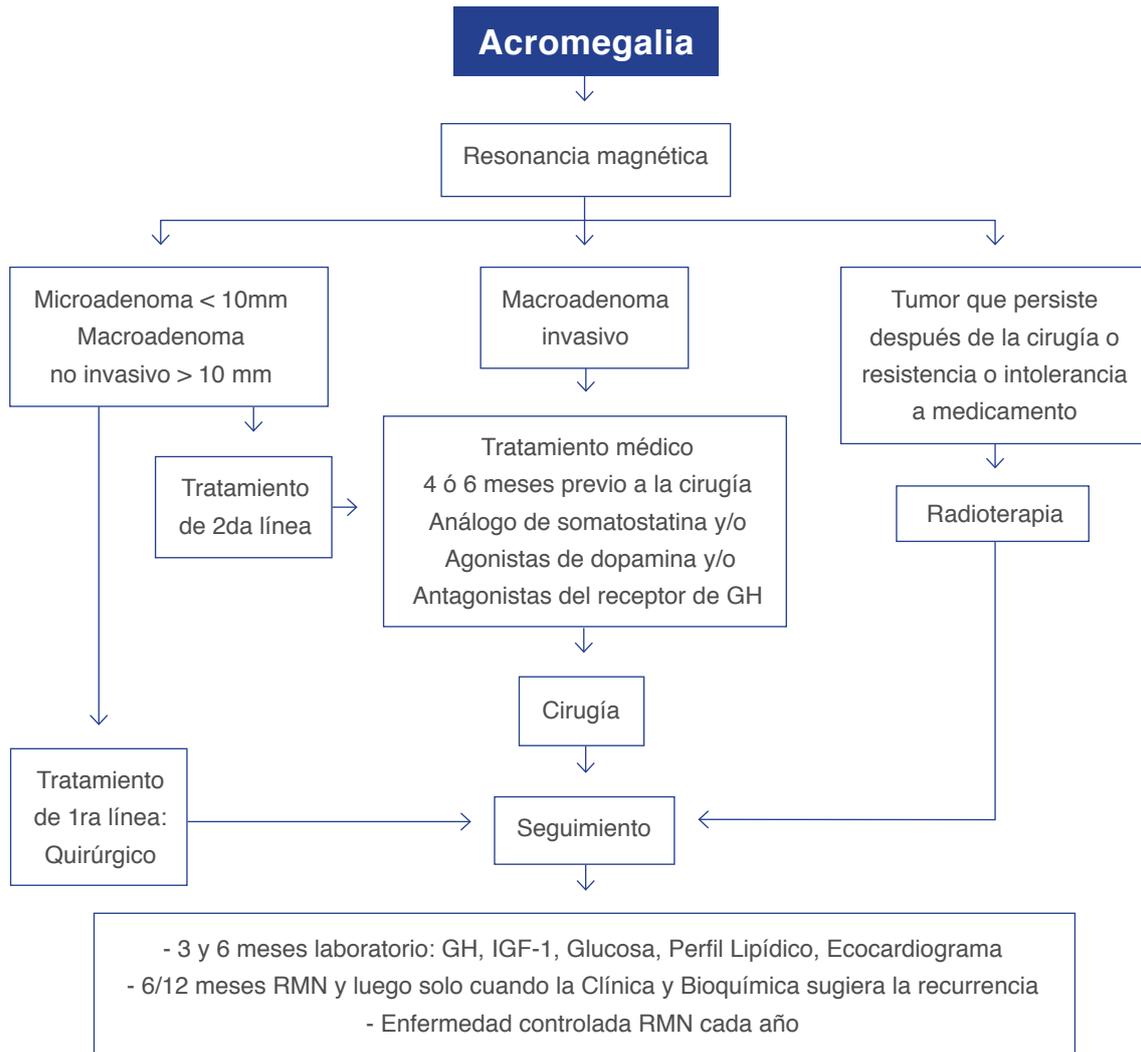
PTOG (Evidencia AC)^{40,41}. Para pacientes que reciben tratamiento médico con análogos de somatostatina o agonistas de dopamina la determinación de GH e IGF-1 al azar son suficientes para el seguimiento. De hecho, la PTOG puede no ser útil para monitorear la respuesta al tratamiento médico (Evidencia MC)⁴⁰. En pacientes que reciben pegvisomant, solamente el valor de IGF-1 es útil para el seguimiento (Evidencia AC)^{39,42}, el tratamiento con pegvisomant reduce significativamente los niveles de IGF-1, lo cual provoca una retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, aumentando paradójicamente los niveles de GH. Por tanto, en pacientes tratados con este fármaco la determinación de GH no puede ser usada para monitorear la actividad de la enfermedad. Para tal fin, la clínica del paciente junto con los niveles de IGF-1 resultan la base del monitoreo (Evidencia AC)⁴¹.

Se recomienda solicitar RMN con énfasis en área selar entre 6 - 12 meses posteriores a la cirugía y repetir solamente cuando la evaluación clínica y bioquímica sugieran recurrencia. En caso de enfermedad controlada pudiera solicitarse anualmente¹⁶. Además, es recomendable realizar evaluaciones periódicas de bioquímica sanguínea que incluyan glucemia en ayunas y lipidograma, así como estudio ecocardiográfico por parte de personal capacitado (Figura 6). Si el paciente lo amerita, debido a las complicaciones de la enfermedad, debe indicarse el uso de antihipertensivos, siendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) las primeras opciones terapéuticas. En caso de presentarse diabetes mellitus secundaria al exceso de GH, es necesario el uso hipoglucemiantes orales e incluso insulino terapia.

TABLA II. Criterios de actividad y control de la Acromegalia

Estado de la enfermedad	Criterio	Manejo
Enfermedad activa	GH al azar $\geq 1 \mu\text{g/L}$ y/o GH posterior a PTOG $\geq 0,4 \mu\text{g/L}$. IGF-1 elevada. Clínica de actividad	RMN periódica. Monitoreo y tratamiento de comorbilidades. Tratar activamente o cambiar el tratamiento
Enfermedad controlada	GH al azar $< 1 \mu\text{g/L}$ o GH posterior a PTOG $< 0,4 \mu\text{g/L}$. IGF-1 dentro del rango normal para sexo y edad.	No cambiar tratamiento actual

Tomada de la referencia 22

**Figura 6**

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Acromegalia

■ Perspectivas a futuro

Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos con la capacidad de actuar sobre múltiples SSR, tal es el caso del pasireotide que se une con alta afinidad a los SSR1, SSR2, SSR3 y SSR5, pudiendo posiblemente tener un efecto terapéutico más potente que los análogos octreotide y lanreotide. De igual forma se han realizado estudios *in vitro* con moléculas quiméricas que tienen afinidad por múltiples SSR y receptores de dopamina; sin embargo será el tiempo y múltiples estudios clínicos los que determinen el uso de estas nuevas drogas en pacientes con acromegalia⁴².

Referencias bibliográficas

1. Lima MM, Bustillos L, Mederico M, Uzcátegui L, Gómez-Pérez R. Acromegalia: actualización clínica, diagnóstica y terapéutica. *Infor Med* 2011; 13: 409-417.
2. Holdaway IM, Rajasoorja C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29-41.
3. Rajasoorja C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 95-102.
4. Holdaway IM, Rajasoorja C, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 667-674.
5. Ben-Shlomo A. Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 67-69.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
7. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Scheithauer BW. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 25-39.
8. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new?. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 111:1-7.
9. Sivan M. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 2006; 58: E799.
10. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985; 312:9-17.
11. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M, Blum HE, Reincke M. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1871-1876.
12. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112:1603-1618.
13. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 257-266.
14. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4: 453-463.
15. Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:21.
16. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-152.
17. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355: 2558-2573.
18. Lioté F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 251-276.
19. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 470-476.
20. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24: 272-277.
21. Maldonado Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H, Gomez-Coronado D, Balsa Barro JA, Varela C, Lasunción MA. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 313-319.
22. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526-529.
23. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, Garavito G, Guitelman M, Mangupli R, Mercado M, Portocarrero L, Sheppard M. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary* 2010; 13: 168-175.

24. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379-387.
25. De P, Rees DA, Davics N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davics JS, Scanlon MF. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3567-3572.
26. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-1517.
27. Colao A, Ferone D, Cappabianca D, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitis E, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3308-3314.
28. Sherlock M, Woods C, Sheppard MC. Medical therapy in acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 291-300.
29. Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 123-133.
30. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957-2968.
31. McKeage K, Cheer S, Wagstaff AJ. Octreotide-long acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs* 2003; 63: 2473-2499.
32. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, Vance ML, Rhew D, Kleinberg D, Barkan A. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4405-4410.
33. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 713-735.
34. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-378.
35. Lombardi G, Colao A, Ferone D, Sarnacchiaro F, Marzullo P, Di Sarno A, Rossi E, Merola B. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 559-564.
36. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 209-215.
37. Neggess SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4598-4601.
38. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365: 1644-1646.
39. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:243-248.
40. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 523-527.
41. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141-3148.
42. Debono M, Newell-Price J. New formulations and approaches in the medical treatment of acromegaly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 350-355.

TEMA 2

Hiperprolactinemia

M. Aguirre, M. Luna, Y. Reyes, Y. Zerpa, M. Vielma.

32	■	Introducción
32	■	Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia
33	■	Hiperprolactinemia
33	■	Etiología
37	■	Características clínicas
38	■	Diagnóstico
40	■	Manejo
41	■	Hiperprolactinemia inducida por fármacos
42	■	Prolactinoma
45	■	Prolactinoma y embarazo
47	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La Prolactina (PRL) constituye una hormona de naturaleza proteica de 199 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las células lactotróficas de la hipófisis anterior. También es producida en tejidos extrapituitarios como útero, tejido adiposo, piel, neuronas, glándula mamaria, células del sistema inmune, entre otros, donde cumple funciones esencialmente paracrinas¹.

A diferencia de otras hormonas pituitarias, la PRL no posee un factor liberador hipofisiotrópico específico conocido y es predominantemente inhibida por la dopamina secretada por las neuronas del sistema tuberoinfundibular del hipotálamo; no obstante, existen factores que inducen la síntesis y secreción de PRL que incluyen estrógenos, hormona liberadora de tirotropina (TRH), factor de crecimiento epidermal (EGF) y antagonistas del receptor de dopamina^{1,2}.

El órgano blanco primario de esta hormona no es endocrino, (glándula mamaria) por lo que no presenta un mecanismo de retroalimentación negativa clásico mediado por hormonas; en su lugar, se evidencia un mecanismo de retroalimentación de asa corta donde la misma PRL regula su secreción a nivel hipotalámico^{2,3}. Esta hormona presenta un amplio espectro de acciones biológicas, que van desde funciones endocrinas hasta de neurotransmisión⁴.

■ Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia⁵. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la Tabla I.

TABLA I. Sistema de clasificación de la evidencia

Evidencia	Descripción	Fuerza de la Recomendación
Muy baja calidad (MBC)	Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan	Recomendamos
Baja calidad (BC)	Series grandes de estudios no controlados	
Mediana calidad (MC)	Uno o un número pequeño de estudios controlados o meta-análisis	Sugerimos
Alta calidad (AC)	Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento	

Adaptado de referencia 5

Hiperprolactinemia

El exceso de PRL o hiperprolactinemia, es el desorden hormonal hipofisario más frecuente observado en la práctica clínica⁶. Factores que estimulen su síntesis (por ejemplo, exceso de estrógenos, prolactinomas) o situaciones que se asocien con una disminución de la producción o transporte de dopamina en el sistema hipotálamo-hipofisario, desencadenarán hiperprolactinemia^{2,6}.

Hasta el momento existe escasa y divergente data sobre la incidencia y prevalencia de la hiperprolactinemia. Kars y col⁷, en el 2009 publicaron un estudio en el cual evaluaron una cohorte de pacientes que habían recibido agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la hiperprolactinemia en el período comprendido entre 1996 y el 2006. De 11.314 sujetos identificados, solo 1.607 pacientes fueron considerados portadores de hiperprolactinemia en base a los patrones de prescripción. La prevalencia calculada fue de aproximadamente 10/100.000 en hombres y 30/100.000 en mujeres, observándose un pico en la prevalencia entre los 24 - 35 años de edad.

Etiología

Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden producir una elevación de la PRL (Tabla II). En primer lugar se deben descartar las causas fisiológicas, siendo el embarazo y la lactancia las más comunes⁸. Condiciones de estrés, incluyendo el estrés leve de la venopunción, pueden inducir elevaciones transitorias en la PRL sérica, lo que debe ser tomado en cuenta al momento del

diagnóstico⁶. Otros estados fisiológicos relacionados con elevación de la concentración de PRL incluyen el ejercicio, sueño y coito⁹. Las causas patológicas incluyen condiciones propias de la adenohipófisis, alteración de la conexión hipotálamo/hipofisaria y desórdenes sistémicos que condicionan un aumento en la concentración sérica de PRL.

TABLA II. Etiología de la hiperprolactinemia

Fisiológicas

Coito
Ejercicio
Lactancia
Embarazo
Sueño
Estrés

Patológicas

Alteración en el tallo hipotálamo-hipofisario

Granulomas
Infiltraciones
Irradiaciones
Quiste de Rathke
Traumas: sección del tallo pituitario, cirugía supraselar
Tumores: craneofaringiomas, germinomas, metástasis en hipotálamo, meningioma, extensión de masa hipofisaria supraselar

Pituitaria

Prolactinoma
Idiopática
Masa paraselar o hipofisitis linfocítica
Macroadenoma (compresiva)
Adenoma multihormonal
Acromegalia
Cirugía
Trauma

Desórdenes sistémicos

Trauma torácico neurogénico, cirugía, herpes zoster
Enfermedad renal crónica
Cirrosis
Crisis epiléptica
Síndrome de ovarios poliquísticos
Hipotiroidismo

Farmacológicas

Ver Tabla III

Adaptado de referencia 13

Los Prolactinomas constituyen el tumor pituitario más común (aproximadamente 40%)¹⁰. Característicamente son benignos y en origen monoclonales; se clasifican de acuerdo al tamaño en microadenomas con un diámetro menor de 10 mm y macroadenomas aquellos que presentan un diámetro de 10 mm o más (macroprolactinoma)¹¹. Los prolactinomas constituyen alrededor del 40% de los adenomas pituitarios subclínicos encontrados hasta en el 10,4% de necropsias¹². Por su parte, los prolactinomas clínicamente aparentes varían en un rango de 6 - 10 hasta 50/100.000 casos, según la serie estudiada, con un predominio en mujeres y raramente encontrados en niños¹³⁻¹⁵. Es importante determinar la presencia de clínica sugerente de acromegalia ya que los adenomas mixtos cosecretantes de hormona de crecimiento y PRL han sido bien documentados^{16,17}. Lesiones selares y paraselares, incluyendo tumores pituitarios y no pituitarios, así como, condiciones infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis, entre otras) y traumas craneales pueden causar hiperprolactinemia secundaria a alteración de la producción hipotalámica de dopamina o del transporte del neurotransmisor a la pituitaria por compresión del tallo pituitario¹⁸.

La concentración de PRL puede encontrarse elevada en pacientes con enfermedad renal crónica usualmente debido a disminución en el metabolismo de la hormona. La diálisis no altera la concentración sérica de PRL pero esta puede normalizarse posterior al trasplante renal¹⁹⁻²¹. Hipotiroidismo primario de larga data y tratado inadecuadamente puede cursar con leve a moderada hiperprolactinemia por incremento de la síntesis de TRH hipotalámica la cual es capaz de estimular al lactotrofo e inducir hiperplasia pituitaria que puede simular un adenoma^{22,23}. Esta hiperprolactinemia puede ser revertida con la administración adecuada de terapia sustitutiva con levotiroxina^{23,24}. El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es frecuentemente asociado con hiperprolactinemia probablemente por aromatización de andrógenos a estrógenos y estimulación de la secreción de PRL, usualmente sin lesión pituitaria, aunque el SOPQ y el prolactinoma pueden coexistir y necesitar tratamiento independientemente²⁵.

La causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral se debe al uso de fármacos⁶ (Tabla III). Los neurolépticos/antipsicóticos pueden ocasionar hiperprolactinemia hasta en un 40 - 90% de los pacientes gracias al efecto antagónico de la dopamina de este tipo de medicación²⁶. El verapamilo causa hiperprolactinemia en 8,5% y las mujeres usuarias de anticonceptivos orales pueden presentar concentraciones levemente elevadas de PRL sérica entre el 12 y el 30%^{27,28}.

Cuando la causa de la hiperprolactinemia no ha podido ser determinada, se define como idiopática¹⁸. Probablemente se deba a adenomas hipofisarios pequeños, no visibles en las pruebas de imagen, y que generan elevaciones hormonales leves, ya que hasta en un 10% de los casos finalmente se detecta un microadenoma cuya progresión a macroadenoma es rara. Normalización espontánea de la concentración de PRL acontece hasta en 30% de los pacientes con hiperprolactinemia idiopática^{18,29}.

TABLA III. Principales drogas que inducen hiperprolactinemia	
	Grado de hiperprolactinemia
Neurolépticos	
Fenotiazina	+++
Butirofenona	+++
Tioxanteno	+++
Risperidona	+++
Veraliprida	++
Loxapina	+
Clozapina	0
Olanzapina	+
Pimozida	+
Antidepresivos	
Tricíclicos	+
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
Fluoxetina	Pocos casos reportados
Paroxetina	Pocos casos reportados
Citalopram	+/-
Fluvoxamine	+/-
Sertralina	+/-
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	
Venlafaxine	+/-
Tratamiento de vómitos o náuseas	
Benzamida/Metoclopramida	+++
Drogas derivadas de fenotiazina	+++
Antihistamínicos H2	
Cimetidina	+
Ranitidina	+
Famotidina	Pocos casos reportados
Verapamil	++
Metildopa	+
Reserpina	+
Otros	
Morfina	+
Metadona	+
Estrógenos en altas dosis	+

Adaptado de referencia 8

■ Características clínicas

En vista de que la PRL estimula la producción de leche por la glándula mamaria y que su secreción sostenida es capaz de alterar la síntesis de esteroides sexuales gonadales al interrumpir la secreción pulsátil de GnRH y gonadotropinas, la galactorrea y la disfunción en la esfera reproductiva constituyen los marcadores clínicos de la hiperprolactinemia no fisiológica, sin embargo, un grupo de pacientes puede permanecer asintomáticos^{2,6}. En caso de tratarse de un macroadenoma productor de prolactina, además, de las manifestaciones debidas a la hipersecreción hormonal, pueden presentarse síntomas secundarios al efecto compresivo local (Tabla IV)^{10,18}.

TABLA IV. Manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia

Por hipersecreción hormonal (por inhibición del eje gonadotropo)	
Mujeres	Hombres
Alteraciones menstruales (amenorrea/oligomenorrea)	Disfunción eréctil y disminución del deseo sexual
Galactorrea	Disminución caracteres sexuales secundarios
Infertilidad	Infertilidad
Disminución del deseo sexual	Ginecomastia
Osteoporosis	Disminución de la masa muscular
	Osteoporosis
	Galactorrea
Por efecto de masa	
	Cefalea
	Alteraciones visuales
	Hipopituitarismo
	Parálisis de pares craneales (pares III, IV y VI) por compresión en el seno cavernoso

Adaptado de referencia 10, 18, 36

En la mujer premenopáusica con elevación de PRL la incidencia de galactorrea puede alcanzar hasta un 80% de las pacientes. La hiperprolactinemia puede ser encontrada en 30% de las mujeres con amenorrea secundaria y en 75% de las pacientes con el síndrome amenorrea-galactorrea⁶. En pacientes que a pesar de la hiperprolactinemia persisten con menstruaciones, pueden observarse anomalías en la fase lútea y ser causa de infertilidad¹⁰. En mujeres posmenopáusicas, como consecuencia de la disminución fisiológica de los estrógenos, no se presentarán los síntomas clásicos y la hiperprolactinemia solo es reconocida en el estudio de pacientes con grandes adenomas que producen efectos de masa²⁸.

Por su parte y como consecuencia del estado hipogonádico, el hombre cursa con disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, infertilidad y ginecomastia. La galactorrea se presenta en situaciones excepcionales ante una concentración muy elevada de PRL^{10,30,31}. El hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia crónica puede conllevar a disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos, con pérdida predominante de hueso trabecular vertebral e incremento en el riesgo de fracturas, principalmente en mujeres con prolactinomas no tratados^{18,32}.

Cuando la hiperprolactinemia es causada por un macroadenoma pueden presentarse síntomas compresivos en relación al tamaño del tumor. La cefalea de predominio frontal es frecuente y las alteraciones del campo visual varían en un amplio rango que va desde la cuadrantopsia hasta la clásica hemianopsia bitemporal⁸. En presencia de grandes tumoraciones, el efecto de la compresión de otras células pituitarias o la compresión del tallo hipotálamo-hipofisario pueden desencadenar un hipopituitarismo²⁸. Manifestaciones atípicas como parálisis de pares craneales son más frecuentes en tumores malignos¹⁸.

En población pediátrica la sintomatología incluye pubertad retrasada en ambos sexos, con amenorrea primaria y galactorrea en niñas y clínica similar a la del adulto en el sexo masculino. Debido a la mayor prevalencia de macroadenomas en este grupo etario, los prolactinomas son frecuentemente acompañados de síntomas neurológicos^{28,31,33,34}.

■ Diagnóstico

La concentración sérica de PRL debe ser medida en aquellos casos donde se presente sintomatología sugerente de hiperprolactinemia, de compresión hipofisaria y en la evaluación de otros desórdenes pituitarios⁸. En los ensayos utilizados en la actualidad el valor normal de PRL corresponde a menos de 25 ng/mL en mujeres y menos de 20 ng/mL en hombres cuando es usado el *World Health Organization Standard 84/500* y 1 ng/mL es equivalente a 21,2 mIU/L^{6,13}. La determinación deberá practicarse idealmente en reposo, evitando el estrés excesivo durante la venopunción, en situación basal, aunque puede realizarse en cualquier momento del día.

Las concentraciones de PRL pueden orientar la etiología de la hiperprolactinemia. Valores superiores a 250 ng/mL usualmente indican la presencia de un macroprolactinoma, concentraciones superiores a 100 ng/mL se presentan en

hiperprolactinemia inducida por drogas, estrógenos, causas idiopáticas e incluso microprolactinomas, y menores de 100 ng/mL, se relacionan con condiciones que cursen con compresión del tallo hipofisario^{28,35}.

Se recomienda una medición única de PRL sérica la cual si se encuentra por encima del límite superior de la normalidad hace diagnóstico de hiperprolactinemia (Evidencia AC)¹³. En caso de existir duda en el diagnóstico, se sugiere repetir la medición de PRL en un día diferente, realizando 2 determinaciones con intervalo entre 15 y 20 minutos para evitar errores debidos a la secreción pulsátil de PRL (Evidencia MBC)²⁸. Las pruebas dinámicas para la determinación de PRL no son superiores a una medición única de PRL por lo tanto no se recomienda el uso de dichas pruebas en el diagnóstico de hiperprolactinemia (Evidencia AC)^{13,18}.

Una vez que el diagnóstico de hiperprolactinemia se haya establecido, se recomienda descartar causas secundarias como embarazo, falla renal o hepática, hipotiroidismo, consumo de fármacos que pudieran desencadenar hiperprolactinemia y presencia de tumores paraselares (Evidencia AC)¹⁸. Los estudios de neuroimagen deben realizarse ante cualquier grado de hiperprolactinemia no explicada, con la finalidad de descartar la presencia de una lesión ocupante de espacio en la región hipotálamo-hipofisaria (Evidencia BC)³⁶. La resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio con énfasis en el área selar proporciona los detalles anatómicos más precisos, y permite medir el tamaño del tumor y su relación con el quiasma óptico y los senos cavernosos, por lo que actualmente es la prueba de imagen de elección³⁶ (Figura 1).

Pueden presentarse dos posibles situaciones discordantes entre el diagnóstico clínico y bioquímico. En primer lugar, las hiperprolactinemias asintomáticas pueden deberse a la presencia de altas concentraciones de dímeros y polímeros de PRL (big prolactin y big big prolactin) que presentan menor bioactividad, situación denominada macroprolactinemia. En segundo lugar pueden existir divergencias entre el tamaño tumoral y las concentraciones de PRL, disociación secundaria a un efecto “Hook”, artefacto de laboratorio que se observa en presencia de altas concentraciones de PRL las cuales son capaces de saturar los anticuerpos de los ensayos inmunométricos reportándose resultados erróneamente bajos³⁵⁻³⁹. Se sugiere la medición de macroprolactina en pacientes con hiperprolactinemia asintomática (Evidencia BC) ya que esta puede encontrarse hasta en 40% de los pacientes con hiperprolactinemia y la mayoría de los ensayos no diferencian

entre PRL monomérica y macroprolactina^{40,41,42}. Se recomienda además, repetir la medición de PRL posterior a una dilución de 1:100 en aquellos tumores de gran tamaño con hiperprolactinemia leve, ya que este paso permite descartar un potencial efecto “Hook” y distinguir entre grandes prolactinomas y adenomas no funcionantes (Evidencia AC)¹³. Este inconveniente puede ser evitado con el uso de nuevos ensayos para PRL los cuales presentan rangos más amplios de medición de la concentración de PRL³⁹.

■ Manejo

El manejo de la hiperprolactinemia dependerá de la causa desencadenante. El objetivo del tratamiento consistirá en restablecer los valores normales de PRL con el propósito de restaurar la función gonadal y detener la galactorrea, y en el caso de que la etiología sea un prolactinoma, reducir la masa tumoral y los efectos de compresión local. En el grupo de pacientes asintomáticos el control clínico periódico será suficiente^{6,36}. El tratamiento médico consiste en la administración de agonistas dopaminérgicos como la cabergolina y la bromocriptina⁴³, cuyas dosis habituales y efectos adversos son presentados en la Tabla V.

TABLA V. Dosis recomendadas y perfil de efectos secundarios de los agonistas de Dopamina

Medicamento	Dosis	Efectos secundarios de ambos fármacos
Bromocriptina	Iniciar 0,625 a 1,25 mg diario; rango usual de dosis de mantenimiento: 2,5 - 10 mg día	Común: náuseas, cefalea, mareos (hipotensión postural) congestión nasal, constipación. Infrecuente: intolerancia al alcohol, fatiga, ansiedad, depresión.
Cabergolina	Iniciar 0,25 - 0,5 mg semanal; rango usual de dosis de mantenimiento: 0,25 - 3,0 mg semanal.	Raras: hipersensibilidad al frío, psicosis, vasoespasmos. Posibles: anomalías de válvulas cardíacas.

Adaptado de referencia 10

La dosis puede incrementarse de acuerdo a la tolerancia, la concentración de PRL debe ser monitorizada cada 4 semanas para los pacientes que reciben bromocriptina y cada 8 semanas para los pacientes que reciben cabergolina, con titulación del fármaco hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. La dosis por lo general no supera 10 mg de bromocriptina por día y 3 mg de cabergolina por semana¹⁰ (Figura 1).

Los efectos secundarios se presentan con todos los agonistas de la dopamina, pero son menos comunes con cabergolina y pueden minimizarse comenzando con una dosis muy baja e indicando el medicamento con los alimentos por la noche. La bromocriptina se puede prescribir en dosis diaria divididas y la cabergolina en dosis divididas semanales según sea necesario para mejorar la tolerabilidad^{10,40}.

■ Hiperprolactinemia inducida por fármacos

La hiperprolactinemia secundaria al uso de medicamentos bloqueadores dopaminérgicos generalmente se encuentran en el rango entre 25 y 100 ng/mL con excepción de la metoclopramida y risperidona que pueden presentar PRL incluso por encima de 200 ng/mL^{6,44}. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, no obstante, en hombres puede presentarse disminución del deseo sexual y en mujeres galactorrea y amenorrea, existiendo reportes de incremento del riesgo de pérdida de masa ósea en mujeres con hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos secundaria al hipogonadismo⁴⁵.

La concentración de PRL incrementa lentamente después de la administración oral de estos fármacos, con normalización del valor sérico alrededor de 3 días posterior a la suspensión de la droga^{13,46}. Se sugiere, de ser posible, en sujetos asintomáticos con sospecha de hiperprolactinemia inducida por fármacos, la discontinuación del tratamiento o sustitución por una droga alternativa, seguido por una nueva medición de la concentración sérica de PRL (Evidencia BC)¹³. En pacientes sintomáticos, si el fármaco no pudiera ser omitido y el inicio de la hiperprolactinemia no coincide con el inicio de la medicación, se sugiere la realización de RMN para descartar la presencia de masas pituitarias o hipotalámicas que pudieran ser desencadenantes de la hiperprolactinemia (Evidencia MBC)¹³.

Se debe valorar la posibilidad de sustituir el fármaco por una medicación que no produzca hiperprolactinemia, siempre bajo control psiquiátrico. Se sugiere no tratar aquellos pacientes con hiperprolactinemia inducida por drogas que se encuentren asintomáticos (Evidencia BC)¹³, pero de ser necesario, se utilizarán agonistas dopaminérgicos de forma combinada con psicotrópicos con suma precaución, en pacientes sintomáticos en los cuales la medicación no pueda ser retirada o modificada por el riesgo de exacerbación de la psicosis subyacente (Evidencia MBC)^{13,45,47}. Algunos autores sugieren el uso de estrógenos y progesterona en pacientes portadores de hipogonadismo de larga data secundario a hiperprolactinemia inducida por fármacos (Evidencia MBC)^{6,13}.

■ Prolactinoma

Los objetivos básicos del tratamiento en pacientes con prolactinoma incluyen^{28,36}:

1. Disminución de la secreción hormonal con normalización de la PRL sérica y su traducción clínica con especial énfasis en el restablecimiento de la función gonadal.
2. Disminución del tamaño tumoral con mejoría de la sintomatología neurológica.
3. Preservación de la función hipofisaria residual o restablecimiento de un déficit hormonal.
4. Prevención de la progresión o recurrencia tumoral.

En microprolactinomas el principal marcador de la evolución clínica corresponderá a la sintomatología secundaria a la hiperprolactinemia, y en el caso de los macroprolactinomas, el control y reducción del tamaño tumoral también cobra importancia²⁸. Se recomienda el uso de agonistas dopaminérgicos en todos los pacientes con macroadenomas y en aquellos pacientes con microprolactinomas sintomáticos (Evidencia AC)^{13,28}. Todos los agonistas dopaminérgicos son eficaces, normalizan rápidamente la concentración de PRL, restauran la función reproductiva, revierten la galactorrea y disminuyen el tamaño tumoral en la mayoría de los pacientes, sin embargo, la bromocriptina y la cabergolina son los mayormente usados^{10,28}. En nuestro medio no se tiene experiencia con el uso de quinagolida y pergolide.

Diversos estudios han demostrado la superioridad de la cabergolina en términos de tolerabilidad, normalización de las concentraciones de PRL, restauración de la función gonadal y disminución del volumen tumoral^{46,47}, probablemente por poseer una mayor afinidad por el receptor de dopamina. Es efectiva en la mayoría de los pacientes, incluyendo aquellos que no responden al tratamiento previo con bromocriptina⁴⁸, por lo que algunos autores recomiendan su uso sobre otros agonistas dopaminérgicos ya que ha demostrado mayor eficacia en la disminución de la concentración de PRL y en el tamaño del tumor (Evidencia AC)^{13,28}.

Algunos autores proponen que en aquellas mujeres con amenorrea causada por microadenomas que no tienen deseos de concepción, el tratamiento puede consistir en la administración de anticonceptivos orales o agonistas dopaminérgicos (Evidencia MBC)¹³. En vista de que la concentración de PRL se corresponde con cambios en el tamaño tumoral, tanto la concentración de PRL como la RMN pituitaria deben ser evaluados anualmente en los primeros 3 años y luego cada 2 años si la condición del paciente es estable (Evidencia MBC)¹⁰ (Figura 1).

La duración apropiada de la terapia con agonistas dopaminérgicos aún es incierta. Colao y col⁴⁹, en un estudio que incluyó 200 pacientes quienes recibieron tratamiento con cabergolina hasta alcanzar normalización de la concentración de PRL y una disminución del tamaño tumoral mayor al 50%, reportan una tasa de recurrencia posterior a la retirada del fármaco de 24% en pacientes con hiperprolactinemia no tumoral, 31% en microprolactinomas y 36% en macroprolactinomas, siendo mayor el porcentaje de remisión en aquellos que no presentaban remanentes tumorales visibles por RMN al momento de la suspensión del tratamiento.

Se sugiere detención del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en aquellos pacientes que han sido tratados por más de 2 años, con concentraciones de PRL normales y sin remanentes tumorales visibles por RMN (Evidencia MBC)¹³. El seguimiento debe realizarse con monitoreo de la concentración de PRL trimestralmente durante el primer año de la retirada del fármaco y luego anualmente, con realización de RMN si la concentración de PRL se incrementa¹³ (Figura 1).

Aunque la respuesta a los agonistas dopaminérgicos es favorable en la mayoría de los pacientes, aproximadamente 5 - 10% son resistentes a alguno de estos fármacos⁸. Se define como prolactinomas resistentes aquellos que fallan en alcanzar concentraciones normales de PRL y reducción de 30 - 50% del tamaño tumoral usando las máximas dosis toleradas de los agonistas dopaminérgicos⁵⁰. La resistencia ha sido reportada más comúnmente en pacientes con adenomas invasivos hacia el seno cavernoso o región supraselar⁵¹. La resistencia a los agonistas de dopamina es un fenómeno complejo debido a varias anormalidades del receptor dopaminérgico 2 (D2), en cantidad de receptor expresado y afinidad para el ligando, de modo que la unión del agonista a este subtipo de receptor no es seguido por la supresión de la PRL y la reducción del tumor⁴⁰.

Varios pacientes pueden presentar respuestas discrepantes, con normalización de la concentración de PRL sin reducción del tamaño tumoral o viceversa, y algunos pueden presentar resistencia parcial y requerir dosis mayores de agonistas dopaminérgicos que las generalmente usadas para alcanzar respuesta⁶. En aquellos pacientes sintomáticos que no disminuyen la concentración de PRL ni reduce el tamaño tumoral con dosis estándar de agonistas dopaminérgicos, se recomienda incrementar el fármaco a la máxima dosis tolerable antes de referir a cirugía (Evidencia AC)^{13,30} (Figura 1), así como, el cambio a cabergolina en

pacientes resistentes a bromocriptina ya que hasta en un 80% se puede alcanzar normalización de la PRL (Evidencia AC)¹³.

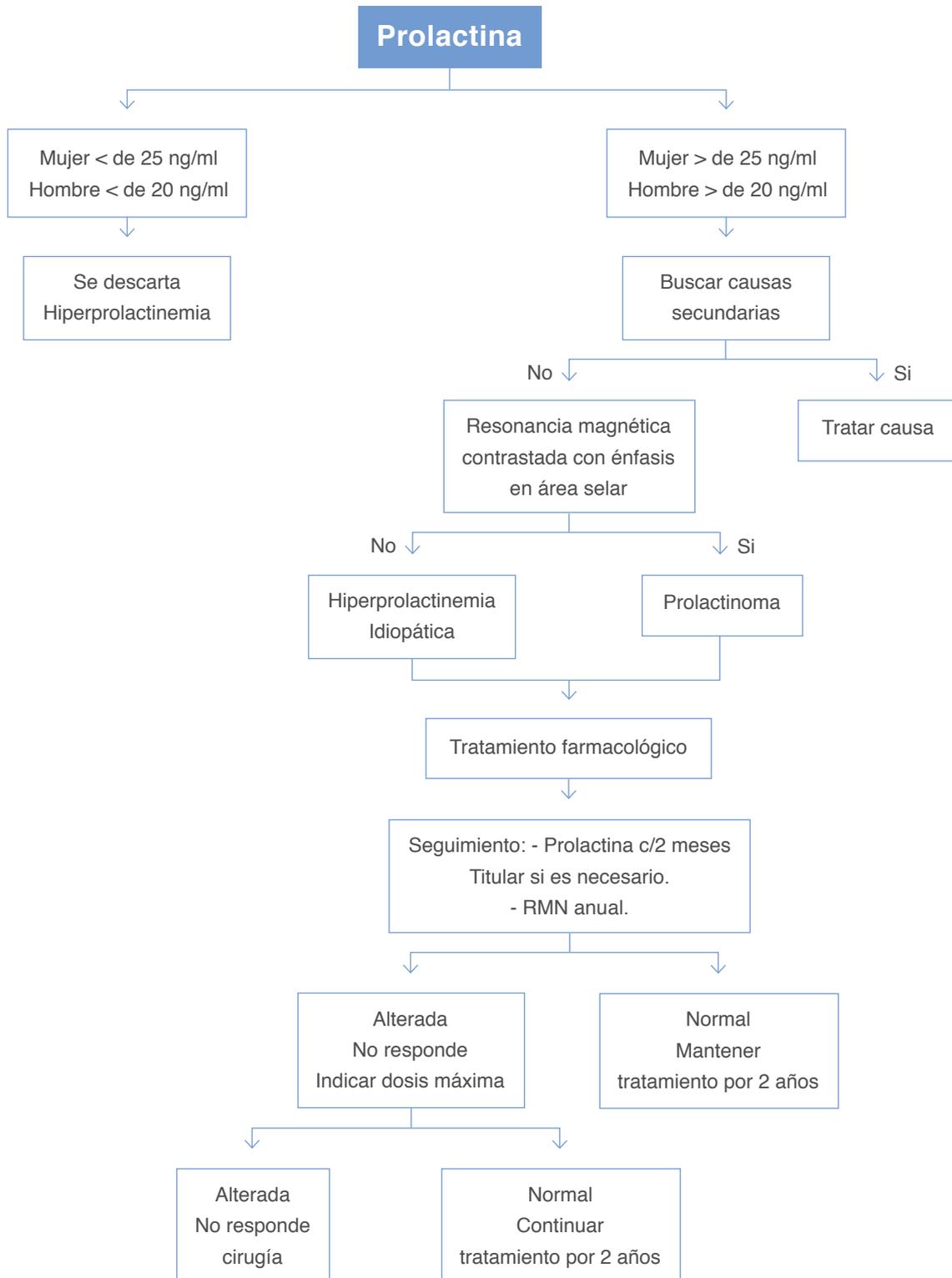


Figura 1
Diagnóstico, tratamiento
y seguimiento de la hiperprolactinemia

Dada la alta tasa de éxito del tratamiento médico, solo una minoría de los pacientes con prolactinomas requerirán cirugía o radioterapia (Tabla VI). Se prefiere la cirugía transesfenoidal sobre la transcraneal, no obstante, la tasa de cura dependerá de la experiencia del neurocirujano y de la extensión tumoral, alcanzando una tasa de 80 - 90% para los microadenomas pero menos del 50% para los macroadenomas¹⁰. La radioterapia es reservada para pacientes que no son candidatos al tratamiento quirúrgico, aquellos con grandes lesiones, tumores malignos y resistentes a la terapia con agonistas dopaminérgicos. Concentraciones normales de PRL pueden ser alcanzadas en un tercio de los pacientes tratados con radiación pero se requiere un largo período de tiempo para alcanzar el máximo efecto⁵⁰.

TABLA VI. Indicaciones de neurocirugía en pacientes con prolactinomas

Aumento del tamaño del tumor a pesar de tratamiento médico óptimo
Apoplejía pituitaria
Intolerancia al tratamiento con agonistas de dopamina
Macroadenoma resistente a agonistas de dopamina
Compresión persistente del quiasma después de terapia medica óptima
Prolactinoma quístico que no responde medicamente
Pérdida de líquido cefalorraquídeo durante la administración de agonistas de dopamina
Macroadenoma en paciente con una condición psiquiátrica que contraindique el uso de agonistas de dopamina

Adaptado de referencia 10

Se sugiere la cirugía transesfenoidal en pacientes con prolactinomas que no toleren las altas dosis de cabergolina o que no respondan favorablemente a la misma. En pacientes con falla al tratamiento quirúrgico o con prolactinomas agresivos o malignos se sugiere el uso de radioterapia (Evidencia MBC)¹³.

■ Prolactinoma y embarazo

La paciente con prolactinoma quien logra la concepción presenta ciertas particularidades que deben tenerse en cuenta para un adecuado seguimiento. Durante el embarazo puede existir un incremento del volumen del prolactinoma menor al 3% en microprolactinomas pero hasta de 30% en mujeres con macroadenomas, que puede llegar a comprometer el campo visual. Por otra parte, durante el embarazo se produce un aumento fisiológico en la secreción de PRL por lo que no existe una correlación entre la concentración de PRL y el aumento del tamaño

tumoral. Además, los fármacos usados para el control de la hiperprolactinemia atraviesan la barrera placentaria, por lo que los posibles efectos adversos sobre el feto deben ser considerados³⁰.

Los agonistas de la dopamina no se encuentran aprobados para su uso en el embarazo por lo que se recomienda la suspensión del tratamiento una vez que el embarazo sea reconocido (Evidencia BC)^{10,13}. En pacientes con macroadenomas, especialmente si el tumor es invasivo o se encuentra muy cercano al quiasma óptico se sugiere continuar la terapia dopaminérgica durante el embarazo (Evidencia MBC)¹³. Aunque la Cabergolina no ha mostrado ser teratogénica y no se ha asociado con incremento de complicaciones durante el embarazo se prefiere el uso de bromocriptina en pacientes quienes experimentan crecimiento sintomático del prolactinoma, ya que existe mayor experiencia publicada con este último^{10,30}.

No se recomienda la realización de mediciones de PRL sérica durante el embarazo (Evidencia AC)¹³, el seguimiento será esencialmente clínico con énfasis especial en los síntomas neurológicos como cefalea o alteración en el campo visual. Se recomienda realización de RMN pituitaria sin gadolinio durante el embarazo solo en aquellas pacientes con evidencia clínica de crecimiento tumoral (Evidencia BC)^{10,13}. En aquellas pacientes quienes a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos presentan un deterioro progresivo del campo visual la cirugía transesfenoidal está indicada⁵².

Referencias bibliográficas

1. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 2008;29:1-41.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Re* 2000;80:1523-1631.
3. Grattan DR. Behavioural significance of prolactin signalling in the central nervous system during pregnancy and lactation. *Reproduction* 2002;123:497-506.
4. Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20:752-763.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
6. Prabhakar VKB, Davis JRE. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:341-353.
7. Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, Dekkers OM. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2729-2734.
8. Brue T, Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:58-64.
9. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 185-261.
10. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219-1226.
11. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156:203-216.
12. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006;154:753-758.
13. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-288.
14. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377-382.
15. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4769-4775.
16. Vilar L, Czepielewsk MA, Naves LA, Rollin GA, Casulari LA, Coelho CE. Substantial shrinkage of adenomas cosecreting growth hormone and prolactin with use of cabergoline therapy. *Endocr Pract* 2007;13:396-402.
17. Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:408-412.
18. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67-99.
19. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337-341.
20. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1985;6:245-249.
21. Pratap B, Sundaram V, Abraham G, Matthew M, Bhaskar S. Cessation of galactorrhea in a chronic

- kidney disease patient with non-tumoral hyperprolactinemia after renal transplantation. *J Assoc Physicians India* 2008;56:54-55.
22. Ahmed M, Banna M, Sakati N, Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data. *Horm Res* 1989;32:188-192.
 23. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: clinical significance and impact of TSH normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:185-191.
 24. Keye WR, Yuen BH, Knopf RF, Jaffe RB. Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976;48:697-702.
 25. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:77-84.
 26. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1050-1057.
 27. Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, Fuehrer S, Aron DC. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:571-575.
 28. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, Hauser KS, Wallace RB. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1985;65:506-510.
 29. Sluijmer AV, Lappöhn RE. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;58:72-77.
 30. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265-273.
 31. Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. *Curr Opin Urol* 2011;21:527-534.
 32. Vestergaard P, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL, Nielsen TL, Mosekilde L. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:159-167.
 33. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:261-267.
 34. Eren E, Yapıcı Ş, Çakır EDP, Ceylan LA, Sağlam H, Tarım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:65-69.
 35. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:524-529.
 36. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2005;52:9-17
 37. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary* 2008;11:141-146.
 38. Petakov MS, Damjanović SS, Nikolić-Durović MM, Dragojlović ZL, Obradović S, Gligorović MS, Simić MZ, Popović VP. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 1998;21:184-188.
 39. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci* 2003;92:171-177.
 40. Donadio F, Barbieri A, Angioni R, Mantovani G, Beck-Peccoz P, Spada A, Lania AG. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest* 2007;37:552-557.
 41. Amadori P, Dilberis C, Marcolla A, Pinamonti M, Menapace P, Dal Bosco F. Macroprolactinemia: predictability on clinical basis and detection by PEG precipitation with two different immunometric methods. *J Endocrinol Invest* 2003;26:148-156.
 42. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin

- in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5410-5415.
43. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:267-278.
 44. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:57-61.
 45. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607-1618.
 46. Spitzer M, Sajjad R, Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol* 1998;91:693-695.
 47. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:187-190.
 48. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? *J Reprod Med* 1992;37:737-740.
 49. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-2033.
 50. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534
 51. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, Annunziato L, Lombardi G. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-883.
 52. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Netherl J Med* 2010; 68:104-112.

Capítulo II

Diabetes y trastornos metabólicos

TEMA 3. Evaluación y enfoque diagnóstico del paciente no diabético con hipoglucemia

TEMA 4. Cetoacidosis diabética en niños y adolescentes

TEMA 5. Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperosmolar hiperglucémico

TEMA 6. Manejo de la hiperglucemia en el paciente diabético hospitalizado

TEMA 7.
Diabetes gestacional

TEMA 8.
Evaluación y tratamiento del pie diabético

TEMA 9.
Cirugía bariátrica en el paciente obeso

TEMA 3

Evaluación y enfoque diagnóstico del paciente no diabético con hipoglucemia

M. Mederico, Y. Rincón, J. Pacheco, Y. Briceño, M. Guillén, M. Paoli.

- 52 Introducción
- 52 Definición y síntomas de hipoglucemia
- 54 Etiopatogenia de la hipoglucemia
- 54 Hipoglucemia en edad neonatal
- 54 Hipoglucemia neonatal transitoria
- 55 Hipoglucemia neonatal persistente
- 61 Hipoglucemia en escolares y adolescente
- 61 Hipoglucemia cetósica
- 62 Enfermedades hepáticas, síndrome de Reye, intoxicación por etanol y fármacos
- 62 Tumores de células β pancreáticas (insulinomas)
- 63 Hipoglucemia reactiva
- 63 Tumores de células no β
- 64 Hipoglucemia en el adulto
- 65 Tratamiento de la hipoglucemia aguda
- 65 En neonatos, lactantes y escolares
- 66 En el adulto
- 66 Conclusión
- 68 Referencias bibliográficas

Introducción

La glucosa es el metabolito esencial para el mantenimiento de la energía celular, constituye la principal fuente de energía para el sistema nervioso central (SNC), el cual consume del 60 - 80% del total de la glucosa producida por el hígado en un adulto y del 80 - 100% en el recién nacido¹. La concentración plasmática de glucosa fluctúa entre 70 y 130 mg/dL, esto se logra a través de la interrelación entre la insulina, las hormonas contrarreguladoras (glucagón, adrenalina, cortisol y hormona de crecimiento), y la ingesta de nutrientes. En caso de déficit de glucosa, los ácidos grasos libres (AGL), el glicerol y los cuerpos cetónicos son la alternativa de sustrato metabólico energético para ser aportado al SNC. El desbalance en la regulación de la glucosa conlleva a daños importantes del SNC (encefalopatía severa) y en ocasiones puede ser el síntoma guía de una enfermedad^{2,3}.

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la edad pediátrica y por sus posibles repercusiones sobre el desarrollo del sistema nervioso, constituye una verdadera urgencia⁴. La frecuencia de aparición se relaciona con la edad, siendo relativamente común en el neonato y menos frecuentes en lactantes y escolares⁵. En el adulto se asocia principalmente a la diabetes mellitus y al uso de hipoglucemiantes orales. En esta revisión se presenta la etiopatogenia de la hipoglucemia según la edad de presentación, el abordaje diagnóstico y el tratamiento específico para cada una de ellas.

Definición y síntomas de hipoglucemia

La hipoglucemia puede definirse como la concentración de glucosa en sangre en la que el individuo muestra una respuesta anormal causada por el inadecuado aporte de glucosa a un órgano blanco, por ejemplo, el cerebro. Definir con exactitud cuál es la concentración de glucosa que se pueda aplicar de manera general a todos los individuos y que requiera de una intervención no ha sido posible^{2-4,6}; es necesario proponer umbrales de intervención que permitan aportar un margen de seguridad para evitar daño del SNC^{6,7}.

De esta manera, se ha definido hipoglucemia a la situación clínica en la cual los valores de glucemia son inferiores a 55 mg/dL en el adulto y menores de 70 mg/dL en el adulto diabético⁸; en el recién nacido, Cornblath y col⁶ definen hipoglucemia cuando los valores de glucosa se encuentran por debajo de 30 mg/dL en el recién nacido a término (RNAT), y menores de 20 mg/dL en el recién nacido pretérmino (RNPT). Sin embargo, ante las discrepancias entre los diversos autores en cuanto al nivel crítico de tolerancia del cerebro a la hipoglucemia, se ha propuesto definirla con valores plasmáticos de glucosa en sangre venosa inferiores a 45 mg/dL en todas las edades, incluido el período neonatal (a partir de las primeras 24 horas de vida)^{3,9,10}.

Los síntomas glucopénicos pueden agruparse en: adrenérgicos, miogluco-pénicos y neuroglucopénicos. Los síntomas adrenérgicos se deben a la secreción de hormonas contrarreguladoras y se caracterizan por palpitaciones, temblor, ansiedad, sudoración, náuseas, vómitos y parestesias. Los neuro y miogluco-pénicos son derivados de la carencia de energía en el SNC y muscular respectivamente y se describe la presencia de hipotonía, astenia, hipotermia, cefalea, trastornos de la visión, cambios conductuales, disartria, fatiga, confusión, somnolencia, convulsiones, y si se prolonga en el tiempo, coma y muerte¹¹⁻¹³.

En recién nacidos y lactantes menores la caracterización clínica de la hipoglucemia es algo bizarra e inespecífica, ya que se puede confundir con síntomas de otras patologías neonatales como: asfixia perinatal, sepsis, hemorragia cerebral y otras alteraciones metabólicas. Entre las manifestaciones clínicas se pueden presentar convulsiones (80%), hipotermia y cianosis (70%), hipotonía, depresión del sensorio, letargia y rechazo al alimento (55 - 60%), además de apatía, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad y coma³; de allí la necesidad de monitorizar la glucemia en recién nacidos con factores de riesgo para hipoglucemia^{7,11,12,14}.

En el niño mayor y en el adolescente las manifestaciones neuroglucopénicas se observan en el 85% de los casos, las manifestaciones adrenérgicas en el 61% y las miogluco-pénicas en el 9% aproximadamente^{3,11}.

De manera general, la condición esencial o imprescindible para el diagnóstico de hipoglucemia es la presencia de la tríada de Whipple, la cual comprende la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de hipoglucemia, las bajas concentraciones plasmáticas de glucosa medida con métodos sensibles y precisos

y que los signos clínicos se resuelvan una vez que la normoglucemia se haya restablecido^{6,14}.

■ Etiopatogenia de la hipoglucemia

La hipoglucemia resulta de la pérdida del equilibrio entre el aporte y el consumo de glucosa. Puede ser secundaria a la carencia de sustrato, al excesivo consumo periférico de glucosa, a carencias hormonales y/o alteraciones de las diversas vías enzimáticas en el metabolismo de la glucosa, lípidos o aminoácidos. Las causas de hipoglucemia varían según la edad de presentación y la naturaleza transitoria o permanente de la misma. A continuación se describen las principales causas de hipoglucemia según el grupo etario y el tratamiento indicado durante el período agudo.

- Hipoglucemia en edad neonatal
- Hipoglucemia neonatal transitoria

En los neonatos, la mayoría de las causas de hipoglucemia son transitorias y se presenta desde el nacimiento hasta los primeros 7 días de vida. Las poblaciones de riesgo son aquellos recién nacidos pretérmino (RNPT), recién nacidos de bajo peso (RNBP), recién nacido con hipoxia, hemorragia cerebral, síndrome meníngeo, sepsis, distrés respiratorio, hijos de madre diabética, eritroblastosis fetal y síndrome de Beckwith-Wiedemann^{2,3}. El tratamiento se basa en la corrección del episodio agudo de hipoglucemia el cual se comentará en un apartado posterior, y su resolución irá paralelo al control del cuadro clínico que la haya desencadenado.

Prematurez y bajo peso al nacer

La prematurez y/o bajo peso al nacer constituye la principal causa de hipoglucemia en esta etapa de la vida y se debe a una disminución de la producción de glucosa; estos recién nacidos presentan reservas energéticas limitadas junto a un excesivo consumo periférico, sumado a la inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de las hormonas contrarreguladoras (cortisol y hormona de crecimiento), lo que determina la presentación de la glucopenia¹⁵.

Hiperinsulinismo transitorio

El hiperinsulinismo transitorio es la entidad mejor definida en el hijo de madre diabética, pero puede aparecer en cualquier recién nacido enfermo o con presencia

de factores de riesgo¹⁶. La hiperglucemia sostenida en la mujer embarazada, ya sea por diabetes gestacional o pregestacional mal controlada, provoca en el feto un cuadro de hiperinsulinismo intrauterino^{10,17}; este hecho condiciona un aumento en la síntesis de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumentando el tamaño de las células adiposas, responsable de la macrosomía del recién nacido, constituyendo la característica clínica de mayor relevancia. La hipoglucemia se puede presentar precozmente o durante las primeras 24 horas, debiéndose tratar al niño como un paciente de alto riesgo¹⁸. Estudios experimentales y observaciones clínicas han evidenciado que el hiperinsulinismo fetal es el principal factor de inhibición de la síntesis del surfactante pulmonar en el distrés neonatal que pueden presentar estos neonatos¹⁹.

Hipoglucemia por distrés neonatal

Los trastornos neonatales que cursan con estrés intenso pueden ocasionar hipoglucemia secundaria al aumento del consumo de glucosa. La septicemia y la asfixia perinatal son las entidades más frecuentes en este grupo. En los niños portadores de cardiopatía cianógena, tanto la taquipnea como la taquicardia pueden de modo significativo incrementar las demandas metabólicas de estos neonatos, que per se tienen una baja reserva de glucógeno, lo que ocasiona un desbalance energético que se traduce en hipoglucemia. La eritroblastosis fetal es una enfermedad que puede asociarse a hipoglucemia, a través de mecanismos hasta ahora desconocidos, sin embargo el tratamiento de apoyo con glucosa debe ser aplicado mientras sea necesario; los estudios anatomopatológicos de tejido pancreático muestran hiperplasia e hipertrofia de los islotes²⁰.

□ Hipoglucemia neonatal persistente

La hipoglucemia persistente en el periodo neonatal y en lactantes menores es causada por un grupo de trastornos con diferentes formas de presentación. Entre las causas se describen los defectos de los canales de potasio o enzimas relacionadas con el metabolismo de las células β del páncreas, adenoma de células β , síndrome de Beckwith-Wiedemann las cuales tienen como denominador común el hiperinsulinismo. Otras patologías son el hipopituitarismo muchas veces asociadas a defectos de la línea media y finalmente enfermedades metabólicas donde se incluyen las glucogenosis hepáticas y los errores innatos del metabolismo¹¹.

Hiperinsulinismo congénito

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente del consumo excesivo o utilización inapropiada de glucosa en el neonato²⁰. Ésta se debe a diferentes

causas, con presentación clínica similar, ya que la base fisiopatológica la constituye una disregulación en la secreción de insulina. Las entidades relacionadas son la nesidioblastiasis, la hiperplasia de células beta en su forma focal y difusa, las formas mixtas y el insulinoma; igualmente se describen aquellas debidas a disfunción del canal de sulfonilureas (SUR) o por defecto enzimático (Glucocinasa, Glutamato deshidrogenasa y Deshidrogenasa L-3 hidroxiacil CoA de cadena corta), además de los síndromes asociados como el Síndrome de Beckwith-Widemann, Síndrome de Perlman y Síndrome de Sotos^{1,10,21,22}.

Clínicamente el paciente se presenta como un niño macrosómico, dado el estímulo trófico de la insulina sobre el tejido adiposo, asociado a cuadros de hipoglucemia en ayunas y postprandial con hiperinsulinemia. Para realizar las determinaciones bioquímicas, las muestras de sangre deben ser tomadas durante el episodio de hipoglucemia, en caso de no lograrse, está indicado el test de ayuno de 4 - 6 horas. El diagnóstico suele ser claro, sobre todo basándose en la gravedad de la hipoglucemia que ocurre dentro de las primeras 72 horas después del nacimiento. Entre los criterios bioquímicos que caracterizan esta entidad se encuentran: hipoglucemia sin cetosis, el cociente glucemia/insulina < 3 (valor normal > 5), el cortisol alto y la hormona de crecimiento (GH) normal/alto, el β -hidroxibutirato, los triglicéridos (Tg) y los ácidos grasos libres (AGL) en plasma disminuidos (lipólisis inhibida), alaninemia disminuida (neoglucogénesis inhibida). Si es necesario se puede realizar la prueba de glucagón que resultará respuesta positiva a la administración de 0,5 mg de glucagón intramuscular o subcutánea, esto es, una elevación de la glucemia > 30 mg/dL³. Las técnicas de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear) ayudan a identificar adenomas pancreáticos productores de insulina^{23,24}.

Estos pacientes van a requerir altas tasas de infusión de dextrosa intravenosa (> 10 mg/Kg/min) para mantener niveles de glucosa en sangre en rangos mayores a 55 mg/dL. El tratamiento de esta entidad se basa en el aporte intermitente de glucosa durante las horas del día y el aporte continuo durante la noche. Desde el punto de vista de la terapia farmacológica, el medicamento de elección es el Diazóxido a dosis de 10 - 20 mg/kg/día. Los antagonistas de los canales de calcio, como la nifedipina también han sido empleados a dosis de 0,7 - 2,5 mg/kg/día; los análogos de Somatostatina (Octreotide®) disminuyen la traslocación intracelular de iones calcio, por tanto inhiben la movilización de los gránulos de insulina, así como la liberación de ésta impidiendo la hipoglucemia; se usa a dosis de 5

$\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 6 a 8 horas^{20,23}. La diferenciación histológica del Hiperinsulinismo congénito es de importancia en el momento de decidir el tratamiento quirúrgico. Pacientes con formas focales de HH requieren pancreatectomía parcial, mientras que aquellos con formas difusas requieren pancreatectomía casi total^{25,26}.

Déficit de las hormonas de contrarregulación: cortisol, GH y/o hormona adrenocorticotropa (ACTH)

El hipopituitarismo es la segunda causa endocrinológica, en orden de frecuencia, de la hipoglucemia neonatal. Se presenta muy precozmente, en la primera o segunda hora de vida y se debe al déficit de cortisol por deficiencia de ACTH y de GH¹⁸. La etiología del hipopituitarismo en ocasiones es idiopática y en otras obedece a defectos anatómicos de la línea media que cursan con aplasia y/o hipoplasia hipofisaria, acompañándose o no de neurohipófisis ectópica e interrupción del tallo hipofisario; también se ha relacionado con lúes congénito. En casos de un déficit múltiple adenohipofisario, con disminución de GH, ACTH, hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), que ocurra en etapas tempranas del desarrollo, la presencia de micropene con crisis hipoglicémicas sugieren de inmediato el diagnóstico. La hipoglucemia es un síntoma frecuente en el déficit combinado de GH y ACTH, pudiendo manifestarse como una crisis convulsiva^{1,27}.

En el déficit aislado de GH, la hipoglucemia es poco común (menos del 20%) presentándose los síntomas más frecuentemente en el periodo neonatal y en niños delgados menores de 4 años de edad^{27,28}. Tanto la hipoglucemia asociada con déficit aislado de ACTH como la insuficiencia suprarrenal primaria son infrecuentes y puede ser precipitada por una infección intercurrente¹⁶.

El diagnóstico se realiza a través de la evaluación de la concentración sérica de cortisol y GH durante un episodio de hipoglucemia; de forma característica, ambas hormonas se encuentran disminuidas, el cociente glucemia/insulinemia es normal y los Tg y AGL están elevados, reflejo de que la lipólisis se mantiene. La alanina en sangre está baja por disminución de la proteólisis muscular con la consiguiente inhibición de la gluconeogénesis²³. La facilidad de su control con un aporte enteral o parenteral de hidratos de carbono conlleva a que muchas veces se catalogue como transitoria y el diagnóstico se haga tardíamente. En la ecografía abdominal se pueden observar glándulas suprarrenales pequeñas por falta de estímulo de la ACTH en el período intrauterino. El tratamiento se basa en la sustitución de los déficits hormonales específicos²⁷.

Enfermedades por depósito de glucógeno

Las glucogenosis constituyen un conjunto de enfermedades hereditarias en las que existe una alteración en el metabolismo y almacenamiento del glucógeno con disminución de la producción hepática de glucosa. Se han descrito hasta 13 variantes habiéndose demostrado déficit enzimáticos del metabolismo del glucógeno tanto a nivel hepático como muscular. Existen formas que afectan fundamentalmente el metabolismo del glucógeno hepático (0, I, III, IV, VI, IX, XI y XII) y otras al glucógeno muscular (II, III, V, VII, VIII y X) siendo algunas de ellas mixtas (III)²⁹. Las glucogenosis se heredan con carácter autosómico recesivo o ligadas al cromosoma X (Tipo IX) conociéndose actualmente algunas mutaciones responsables de las diversas formas clínicas. De esta manera se describen las glucogenosis que cursan con hepatomegalia e hipoglucemia y glucogenosis musculares con debilidad muscular en grados variables^{11,29,30}.

Glucogenosis hepáticas hipoglicémicas

El defecto de depósito tipo I (Enfermedad de Von Gierke) es el prototipo de enfermedad por acumulación de glucógeno¹. La glucogenosis I es debida al déficit de la enzima glucosa 6 fosfatasa, enzima crucial para la glucogenólisis, por lo que se crea una situación de dependencia total del aporte exógeno de glucosa produciendo una marcada hipoglucemia postabsortiva^{8,29,30}. La hipoglucemia es una de las principales manifestaciones clínicas, estando presente ya en el periodo neonatal inmediato y son frecuentes ante cualquier situación de ayuno mínimamente prolongado (3 - 4 horas); cursa además con hipertrigliceridemia, hiperuricemia, acidosis láctica y aumento de la alanina debido a la activación de los sistemas contrarreguladores³⁰.

En las glucogenosis tipo III (déficit de la enzima desramificante) y tipo IV (déficit de la enzima ramificante) la hipoglucemia es menos marcada y aparece tras periodos más prolongados de ayuno (8 - 12 horas) siendo la hepatomegalia el hallazgo clínico más frecuente. La hipoglucemia es menos frecuente en las enfermedades tipo VI (déficit de la fosforilasa hepática) y en la tipo IX (déficit de la enzima fosforilasa quinasa), en las que se observa hipertrigliceridemia y cetosis; no se produce acidosis láctica ni hiperuricemia lo que facilita el diagnóstico diferencial con la glucogenosis tipo I. La hepatomegalia, secundaria al almacenamiento de glucógeno es un hallazgo constante y se agrava con la evolución de la enfermedad hasta llegar a la insuficiencia hepática terminal, excepto en la tipo

IX. La aparición de adenomas hepáticos e incluso adenocarcinomas se observa en los tipos I, III y VI²⁹.

Glucogenosis musculares

La glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle es una enfermedad metabólica rara, causada por el déficit congénito de la enzima fosforilasa del músculo esquelético, siendo normal la actividad de dicha enzima en hígado y músculo liso. Existe un aumento leve del glucógeno muscular, suele comenzar en la juventud, a partir de los 20 años, aunque algunos pacientes refieren mala tolerancia al ejercicio desde la infancia. Clínicamente presenta varios grados de afectación muscular dados por fatiga muscular muy leve, debilidad progresiva de inicio muy tardío (mayor a 50 años) o miopatía infantil fatal en los primeros meses por problemas respiratorios.

La glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui se debe al déficit de la enzima fosfofructoquinasa, la clínica puede ser muy similar a la glucogenosis tipo VII y al igual que ésta, se caracteriza por debilidad y calambres temporales del músculo esquelético durante el ejercicio; el desarrollo mental es normal²⁹. La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe se debe al defecto de la α (1 - 4) glucosidasa ácida lisosómica, también denominada maltasa ácida; el glucógeno aparece almacenado en lisosomas; en los niños se caracteriza por producir insuficiencia cardíaca por acumulación del glucógeno en el músculo cardíaco causando cardiomegalia; en los adultos el acúmulo es mayor en el músculo esquelético^{30,31}. Las glucogenosis tipo III y VI pueden cursar con miopatía (con aumento leve de la creatina quinasa que refleja la glucogenosis muscular) y la III con miocardiopatía¹.

El diagnóstico de glucogenosis se basa en la determinación del cociente glucemia/insulinemia el cual es normal (superior a 5) y en la elevación de la alanina, los Tg y los AGL debido a que tanto la neoglucogénesis como la lipólisis se mantienen. El β -hidroxibutirato está normal o ligeramente elevado en las glucogenosis tipo I, y muy elevado en los otros tipos de glucogenosis hepáticas debido a su mayor formación para ser utilizado como sustrato energético^{3,19}. Además de forma característica se presenta acidosis láctica en la glucogenosis tipo I. El diagnóstico etiológico requiere la determinación de la actividad enzimática específica en el hígado (glucogenosis tipo I, III, IV, IX), en el leucocito o los glóbulos rojos^{3,31,32}.

El tratamiento consiste en evitar situaciones de ayuno prolongado, particularmente en la tipo I. Se recomienda mantener la lactancia o aporte de alimento a intervalos frecuentes durante las horas de vigilia (cada 2 - 4 horas) y la administración en el momento de acostarse de una dosis de almidón de maíz crudo. Durante las horas nocturnas, el aporte enteral de glucosa debe mantenerse entre 6 - 10 mg/kg de peso/minuto. Un aporte continuo de glucosa inhibe la gluconeogénesis, condicionando una evolución más tardía de la enfermedad y un crecimiento normal de estos niños. En caso de insuficiencia hepática con presencia de adenomas, el trasplante hepático está indicado^{29,31}.

Defectos en la oxidación de ácidos grasos y trastornos en la cetogénesis

Hipoglucemia hipocetósica

Se debe a un defecto en la movilización o metabolismo de los ácidos grasos en el tejido adiposo (lipólisis) y su transporte a otros tejidos, incluidos el hígado, el músculo cardíaco y esquelético en estados de ayuno. Se describen como causas de hipoglucemia hipocetósica, los defectos en el ciclo de la carnitina (transporte de carnitina, déficit de la carnitina palmitoil transferasa hepática I y/o II), defectos en la oxidación de los ácidos grasos (déficit en las enzimas acilCoA deshidrogenasa de cadena larga, media o corta), varios defectos en la cadena de transporte de electrones o en la cetogénesis (déficit de la HMG-CoA liasa, HMG-CoA sintetasa) con disminución de la oxidación de los ácidos grasos y cuyo resultado final es la hipoglucemia postabsortiva hipocetonémica^{1,33,34}.

El niño afectado de un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos presenta de forma característica hipoglucemia hipocetósica la cual se resuelve rápidamente con la administración de glucosa intravenosa. Algunos presentan síndrome de Reye y todos tienen un riesgo elevado de muerte súbita, presumiblemente de causa cardíaca¹.

El diagnóstico de un defecto específico en la oxidación de los ácidos grasos se realiza estudiando los perfiles de acilcarnitina en sangre durante el estrés metabólico agudo, los cuales se encuentran bajos. El cociente glucemia/insulinemia es normal, tanto el cortisol como la GH están elevados; en cambio, el β -hidroxibutirato está disminuido. Además la alaninemia está elevada y la neoglucogénesis está conservada. El ácido láctico es normal o ligeramente elevado. El perfil de ácidos orgánicos en orina está alterado con disminución de los ácidos dicarboxílicos^{1,3}. Cabe resaltar que cualquier trastorno de la oxidación

de los ácidos grasos en el feto repercute también en la madre manifestándose como hígado graso y en otros casos con un síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y disminución del número de plaquetas)³⁴.

El tratamiento de la hipoglucemia hipocetósica se basa en un régimen dietético de alta energía que incorpore triglicéridos de cadena media lo cual ayudará a reducir los efectos adversos como consecuencia de la acumulación de metabolitos intermediarios de la oxidación de los ácidos grasos³⁵.

Alteración del metabolismo de las proteínas

El déficit de las enzimas implicadas en el metabolismo de las proteínas que pueden causar hipoglucemia postabsortiva son las que afectan al complejo deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada, que es la base de la cetoaciduria de cadena ramificada (Enfermedad de Arce). Las concentraciones de leucina, isoleucina y valina en plasma y orina son elevadas, particularmente la primera. La fisiopatología de la hipoglucemia no está clara del todo, aunque se debe a un defecto de la neoglucogénesis³⁶. Clínicamente los pacientes con Enfermedad de Arce presentan cetoacidosis, trastornos neurológicos y del desarrollo con diferentes grados de retraso mental. El tratamiento precoz tiene como objetivo inhibir la enfermedad aguda y lograr un adecuado crecimiento y desarrollo, y se basa en la restricción de la ingesta proteica mediante el uso de fórmulas lácteas libres de aminoácidos de cadenas ramificadas (valina, leucina e isoleucina) y la administración de altas dosis de tiamina. En la fase aguda de la enfermedad, el 40 - 50% del total de energía aportada debe ser en forma de lípidos parenterales y se debe realizar un manejo cuidadoso de la administración de líquidos y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos que se presenten³⁷.

■ Hipoglucemia en escolares y adolescentes

En los lactantes mayores, preescolares y escolares, la hipoglucemia cetósica es la causa más frecuente de hipoglucemia¹¹. A partir de los 8 años y en los adolescentes, la presentación de crisis de hipoglucemia, sin falla hepática aguda o intoxicaciones y en especial si las crisis son repetitivas, son con mucha probabilidad secundarias a un adenoma pancreático³.

□ Hipoglucemia cetósica

Afecta principalmente a niños entre los 2 y 5 años de edad, que a menudo tienen el antecedente de bajo peso neonatal y se resuelve espontáneamente entre los 7 y 8 años. Suelen ser niños con poca masa corporal, malos comedores, en los

que la hipoglucemia aparece al aumentar las horas de ayuno, ya sea en condiciones basales o por enfermedad concomitante. Los episodios suelen ser esporádicos o recurrentes. La hipoglucemia va acompañada de un aumento de cuerpos cetónicos en orina y sangre, elevación de los AGL y disminución de la insulina y la alanina.

La disminución de esta última representa un freno de la neoglucogénesis dado el déficit de sustrato. Su diagnóstico es de exclusión, pues existen muchas otras causas de hipoglucemia que cursan con cetosis (glucogenosis, déficit hormonal contrarregulador, alteración de la β -oxidación, entre otros). El tratamiento se basa en el aporte fraccionado de alimentos, promoviendo el uso de carbohidratos de absorción lenta y disminución de los períodos de ayuno³.

□ Enfermedades hepáticas, síndrome de Reye, intoxicación por etanol y fármacos

Todas estas entidades tienen en común la presencia de hipoglucemia en ayuno; se deben a una alteración de la glucogenólisis y neoglucogénesis. El síndrome de Reye típicamente se presenta posterior a una infección viral por varicela e influenza; se caracteriza por vómitos recurrentes, alteración del nivel de consciencia, hipoglucemia que resulta de alteraciones en la neoglucogénesis; se acompaña de niveles elevados de amonio y AGL sugestivo de alteración en la ureagénesis y oxidación de los ácidos grasos. En la intoxicación por etanol, la inhibición de la neoglucogénesis ocurre tras la depleción de los niveles de dinucleótido de adenosina (NAD) por parte de la enzima alcohol deshidrogenasa; el NAD representa un cofactor esencial para la vía neoglucogénica. También se ha observado que el etanol inhibe la respuesta del cortisol y GH a la hipoglucemia. El tratamiento es de soporte, pues al resolverse el factor desencadenante se corrigen los episodios de hipoglucemia^{1,27}.

□ Tumores de células β pancreáticas (Insulinomas)

Los insulinomas son la causa más frecuente de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en los adultos y con menos frecuencia en niños escolares y adolescentes. Se presenta 1/250.000 pacientes-año. Pueden ser esporádicos o familiares (asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1)³⁸. La mayoría son de pequeño tamaño (< 2 cm), por lo que la negatividad de las imágenes no excluye el tumor (TC/RMN). Otras técnicas diagnósticas incluyen: gammagrafía para el receptor de somatostatina, inyecciones selectivas pancreáticas arteriales de calcio, tomografía por emisión de positrones (PET). Los insulinomas se encuen-

tran casi invariablemente en el páncreas y debido al pequeño tamaño rara vez presentan manifestaciones clínicas por efecto de masa. El hiperinsulinismo en la circulación hepatoportal conlleva a tasas bajas de producción de glucosa en relación a la utilización de glucosa y por tanto, una hipoglucemia postabsortiva. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios bioquímicos: hipoglucemia sin cetosis, el cociente glucemia/insulina < 3 (valor normal > 5), el cortisol alto y GH normal/alta, el β -hidroxibutirato, Tg y AGL en plasma disminuidos³⁹. La resección quirúrgica es realmente curativa. El tratamiento médico se realiza a base de diazóxido y en ocasiones análogos de somatostatina³³.

□ Hipoglucemia reactiva

Ocurre exclusivamente tras la comida, de forma característica durante las primeras 4 horas de la ingesta del alimento. Puede producirse en personas que han sido sometidas a una cirugía gástrica que da lugar a un rápido paso de la comida ingerida al intestino delgado. Se cree que es consecuencia de una hiperinsulinemia marcada precoz, producida por incrementos rápidos de la glucemia y por un aumento de la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) unido a la supresión de glucagón. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas asociada a cifras de glucemia bajas en la prueba de tolerancia a la glucosa de 4 horas. Se recomienda como parte del tratamiento, una dieta baja en hidratos de carbono y rica en proteínas. También suele aconsejarse la ingesta frecuente y evitar azúcares de molécula simple. La administración de un inhibidor de la α -glucosidasa para retrasar la digestión de los hidratos de carbono es un tratamiento teóricamente atractivo⁴⁰.

□ Tumores de células no β

La mayoría de estos tumores son grandes masas intraabdominales, retroperitoneales, o los tumores intratorácicos mesenquimales que tienen clásicamente un crecimiento lento, pero que sin embargo son de etiología maligna. Los tumores epiteliales que producen hipoglucemia incluyen hepatomas, carcinomas gástricos o suprarrenales y tumores carcinoides. La producción excesiva del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-2), específicamente una forma incompletamente procesada (big IGF-2), es la causa de la hipoglucemia en la mayoría de los pacientes. Los niveles de insulina, péptido C y proinsulina están bajos. La secreción de GH está suprimida presumiblemente por retroalimentación negativa producida por el IGF-2. Por tanto los niveles de IGF-1 son bajos. Se ha descrito que el tratamiento con glucocorticoides pudiera mejorar la hipoglucemia³³.

■ **Hipoglucemia en el adulto**

En el adulto se describen como causas principales de hipoglucemia las ya mencionadas para el grupo etario de escolares y adolescentes, sin mostrar mayores variaciones en su presentación clínica y por tanto el diagnóstico y tratamiento es similar. Sin embargo, el diagnóstico para insulinomas en el adulto se basa en los criterios de la Clínica Mayo: glucosa en ayunas < 55 mg/dL, insulina plasmática > 3 μ UI/mL, concentraciones de péptido C > 0,2 nmol/L y proinsulina > 5 pmol/L³³.

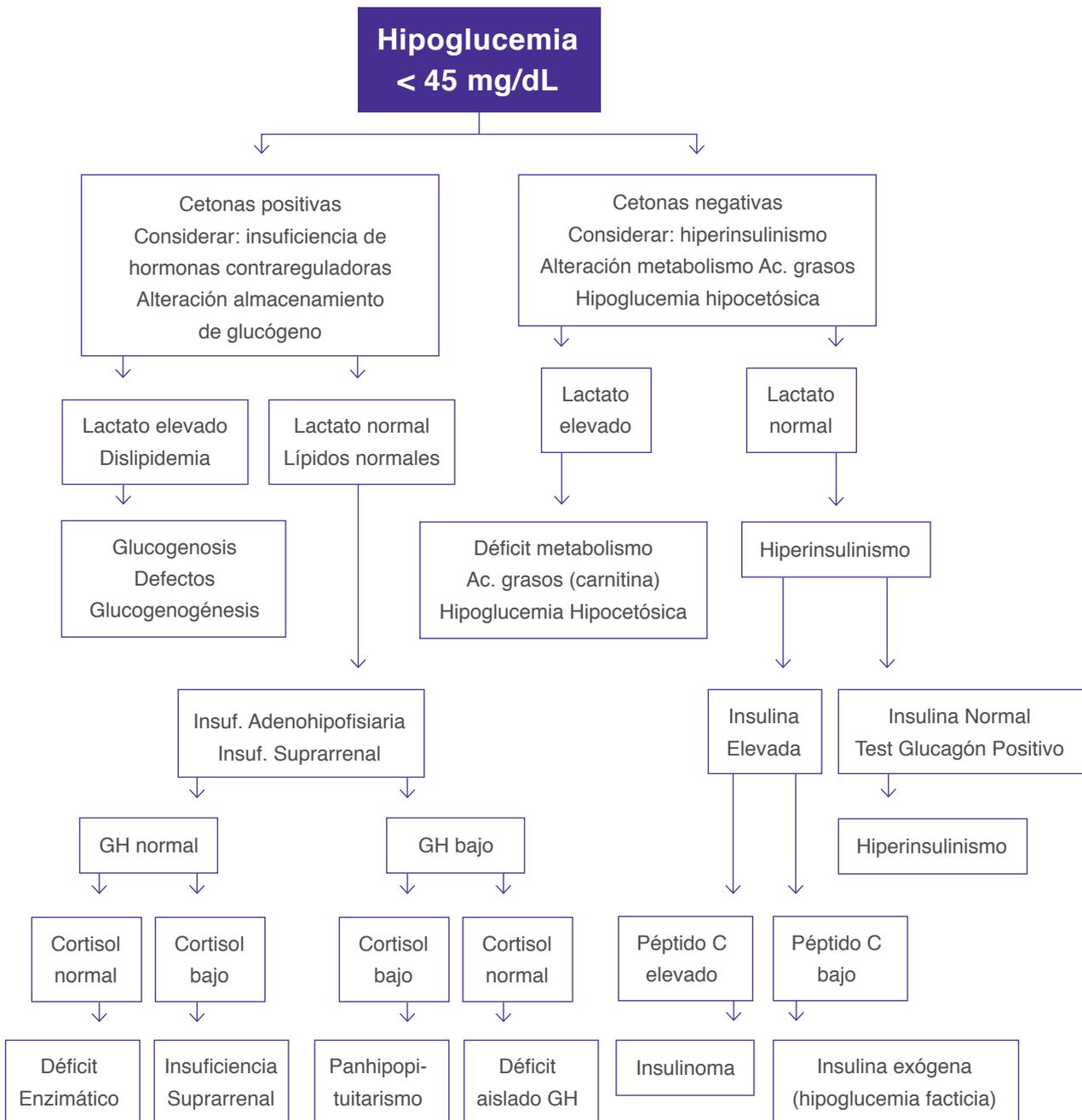


Figura 1
Algoritmo diagnóstico de hipoglucemia

■ Tratamiento de la hipoglucemia aguda

■ En neonatos, lactantes y escolares:

Un episodio de hipoglucemia sintomática se considera una urgencia y requiere un tratamiento enérgico y rápido que revierta esta situación⁴¹. No solo se debe tratar de restablecer la euglucemia, sino prevenir recurrencias y si es posible, corregir la causa subyacente. Aquellos pacientes sintomáticos con concentraciones de glucosa por debajo del nivel adecuado que permita el correcto funcionamiento del SNC, requieren de un rápido incremento de los niveles plasmáticos de glucemia⁷.

El tratamiento de la fase aguda de la hipoglucemia en niños, consiste en la administración por vía intravenosa (VIV) de un bolo de solución de dextrosa al 10%, a dosis de 200 mg/kg/dosis ó 2 cc/kg/dosis de una forma lenta, a un ritmo de 2 -3 cc por minuto. Posteriormente debe realizarse un control de glucemia capilar en un máximo de 30 minutos. En caso de no haberse corregido el valor de la glucemia y persistir la sintomatología, se puede repetir el bolo de suero glucosado^{7,17}. No se recomienda exceder 2 bolos de corrección, ni soluciones de glucosa al 30% ó 50% pues la tasa de entrada de glucosa en esas circunstancias excede la captación, lo cual provoca una “hipoglucemia de rebote” al estimular la secreción de insulina y al inhibir la secreción de glucagón^{11,41}.

A continuación, debe indicarse una infusión de dextrosa continua, que asegure las necesidades de glucosa en mg/kg/min, de acuerdo a la edad del niño. En general corresponde a un ritmo de perfusión de 7 a 9 mg/kg/min durante el primer año de vida, de 6 a 7 mg/kg/min entre 2 y 6 años, de 5 a 6 mg/kg/min entre 7 y 14 años, entre 4 a 5 mg/kg/min entre los 15 y 18 años y entre 2 a 4 mg/kg/min posteriormente.

Durante la fase inicial del tratamiento, la glucemia debe ser monitorizada cada 30 - 60 minutos, ajustando el ritmo de perfusión según el resultado, hasta mantener un estado de normoglucemia estable. Posteriormente, se deben hacer controles cada 2 - 4 horas. En aquellos pacientes que a pesar de recibir aportes elevados de glucosa por vía periférica (hasta 15 mg/kg/min) no recuperan la euglucemia, se debe iniciar tratamiento con corticoides (hidrocortisona: 5 - 10 mg/kg/día dividido en 2 ó 3 dosis)⁷.

El glucagón promueve la glucogenólisis neonatal temprana y también estimula la neoglucogénesis y la cetogénesis⁷ y se considera otra alternativa de tratamiento

ante un episodio de hipoglucemia aguda a dosis de 0,3 mg/Kg/dosis EV, intramuscular o subcutánea²⁰.

La hipoglucemia moderada asintomática debe ser tratada primero ajustando las características de la alimentación enteral. Si esta estrategia fracasa, debe instituirse la terapia endovenosa. Se recomienda, si la tolerancia es adecuada, aumentar progresivamente el volumen de la leche como primera estrategia¹⁰. Aunque la solución de dextrosa por vía oral ha sido recomendada para este propósito, se prefiere el aporte de leche, pues puede llegar a contener el doble de la energía del equivalente de dextrosa al 10%, además, el componente graso es beneficioso pues promueve la cetogénesis y reduce la captación de glucosa periférica^{2,4,7,41}.

■ En el adulto

El tratamiento oral resulta adecuado si el paciente no tiene compromiso neurológico. Una dosis razonable es la de 20 g de glucosa. Si el paciente cursa con neuroglucopenia es necesario el tratamiento parenteral. Se debe administrar un bolo de 25 g de dextrosa al 5 ó al 10% (que equivale a 500 cc ó 250 cc respectivamente), a un ritmo de perfusión que no supere los 30 minutos, seguido de una infusión inicial de dextrosa al 10% a 2 mg/kg/min o 10 g/hora. Si el tratamiento intravenoso no es posible se puede recurrir al uso de glucagón 1 mg, vía intramuscular o subcutáneo³³.

Una vez superado el episodio agudo, el tratamiento a largo plazo depende de la etiología de la hipoglucemia. Siempre que sea posible, el objetivo fundamental es prevenir la aparición de nuevos episodios mediante las medidas dietéticas y terapéuticas indicadas en cada paciente, evitando ayunos prolongados y situaciones de catabolismo aumentado que pongan en peligro la homeostasis de la glucosa.

■ Conclusión

La hipoglucemia es la manifestación de un grupo importante de enfermedades específicas, que puede producir daño cerebral con secuelas limitantes para la vida de la persona, e inclusive producir la muerte. Es considerada una urgencia médica, principalmente durante las edades más tempranas, etapa neonatal y lactante. Se debe diagnosticar y administrar tratamiento rápidamente para

minimizar las complicaciones y estabilizar al paciente, y posteriormente, iniciar los estudios específicos, considerando para ello, las causas más frecuentes de acuerdo a la edad del sujeto, y las manifestaciones clínicas y paraclínicas orientadoras de patologías definidas.

Referencias bibliográficas

1. de Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. *Semin Neonatol* 2004;9:49-58.
2. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0-59 months. *J Trop Pediatr* 2010;56:227-234.
3. Riaño I, Suarez JI. Protocolos de endocrino-metabolismo: hipoglucemia. *Bol Pediatr* 2006;46:69-75.
4. Aziz K, Dancey P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004;9:723-729.
5. Kayıran SM, Gürakan B. Screening of blood glucose levels in healthy neonates. *Singapore Med J* 2010; 51: 853-855.
6. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-1145.
7. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:351-361.
8. Workgroup on Hypoglycemia. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1245-1249.
9. Zijlmans WC, van Kempenb AA, Serlie MJ, Sauerweinc HP. Glucose metabolism in children: influence of age, fasting, and infectious diseases. *Metabolism* 2009;58:1356-1365.
10. Straussman S, Levitsky LL. Neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:20-24.
11. Aránguiz G C, Trujillo O, Reyes G ML. Emergencias endocrinas en pediatría: diagnóstico y manejo. *Rev Méd Chile* 2005;133:1371-1380.
12. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007;117:868-870.
13. Rozance P, Hay WW Jr. Describing hypoglycemia - definition or operational threshold?. *Early Hum Dev* 2010;86:275-280.
14. Wight N, Marinelli KA; Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in breastfed neonates. *Breastfeed Med* 2006;1: 178-184.
15. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-579.
16. García L, Dorantes L, Garibay N. Hipoglucemia. Hospital Infantil de México. Urgencias en pediatría. Quinta edición. 2002.
17. Chessex P, Schafer K, Thiessen P. Newborn Guideline 5 Neonatal Hypoglycemia. British Columbia Reproductive Care Program 2003:1-7.
18. Gussinyé M, Torán N, Carrascosa A. Metabolismo de los hidratos de carbono. En: Carrascosa A, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición. Tomo 2. Editorial Doyma. Barcelona 2000;1183-1202.
19. Canadian Paediatric Society. Screening guideline for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004;9:723-740.
20. Luzuriaga C, Guerra J, Pérez G. Hipoglucemia. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica 4º Edición. Mc Graw Hill. Madrid 2009;732-740.
21. Camberos M, Ardenur J, Cresto J. Hipoglucemia. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo 3º Edición. Mc Graw hill. Madrid 2002; 834-841.
22. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:171-178.
23. Gómez A, González J, Potau N. Diagnóstico diferencial de las hipoglucemias. Sociedad Española de

- Endocrinología Pediátrica 2002. www.seep.es/privado/download.asp?url=consenso/cap21.pdf. Accesado en Mayo 2011.
24. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:165-169.
 25. Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:101-112.
 26. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg* 2011;20:50-53.
 27. Ferrández A, Ferrández MP. Deficiencias hormonales e hipoglucemias. *An Esp Pediatr* 2000;52:17-20.
 28. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz A. Rational approach to the diagnosis of neonatal growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2219-2226.
 29. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007;13: 2541-2553.
 30. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:159-164.
 31. Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II (GSDII)/Pompe disease. *Neurotherapeutics* 2008;5:569-578.
 32. Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:607-618.
 33. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-728.
 34. Cryer P. Homeostasis de la glucose e hipoglucemia. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª Edición. Elsevier España 2009;1519-1550.
 35. Walter JH. Tolerance to fast: rational and practical evaluation in children with hypoketonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:214-217.
 36. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología. Protocolos de Neonatología. 2ª edición. AEP. Madrid 2008; 159-167
 37. Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005;135: 1565S-1570S.
 38. Janen W, Sultan I, Ajlouni F, Deebajeh R, Haddad H, Sughayer MA, Goussous RY. Malignant insulinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:1423-1426.
 39. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009;94:450-457.
 40. Peter S. Acarbose and idiopathic reactive hypoglycemia. *Horm Res* 2003;60:166-167.
 41. Williams A. Hipoglucemia del recién nacido. Organización Pan Americana de la Salud.

TEMA 4

Cetoacidosis diabética en niños y adolescentes

M. Aguirre, M. Lima, M. Villalobos, M. Guillén, Y. Briceño, M. Paoli.

71	■	Introducción
71	■	Criterios diagnósticos
72	■	Manejo
73	■	Tratamiento
73	■	Hidratación
73	■	Insulinoterapia
75	■	Potasio
76	■	Fosfato
76	■	Acidosis
77	■	Inicio de la vía oral
78	■	Esquemas de tratamiento con insulina subcutánea
79	■	Complicaciones
80	■	Apéndices
82	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) constituye una de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus con mayor mortalidad, y resulta de una deficiencia absoluta de insulina asociado a un aumento de hormonas contrarreguladoras^{1,2}.

Aunque la base fisiopatológica es similar a los adultos, la población pediátrica posee ciertas características clínicas que hacen necesario que la estudiemos por separado. En primer lugar, los signos clínicos son tardíos y con frecuencia se confunden con enfermedades intercurrentes tales como neumonías, asma o bronquiolitis. Lo primero que aparece es la poliuria y nicturia, luego polidipsia, pérdida de peso y menos frecuente la polifagia^{3,4}. Además, la población pediátrica posee una elevada tasa de metabolismo basal, y una mayor área de superficie corporal relativa a la masa corporal total, por lo que se requiere una mayor precisión a la hora de manejar los fluidos⁵; así como los mecanismos de autorregulación cerebral no se encuentran bien desarrollados en el infante, por lo que tienen una mayor propensión al desarrollo de edema cerebral⁶⁻⁸.

Criterios diagnósticos

El desbalance hormonal conduce a diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica, mecanismos fisiopatológicos que explican las manifestaciones clínicas de la CAD, entre las que se describen: mucosas secas, taquicardia, hipotensión, respiración de Kussmaul, náuseas, vómitos, dolor abdominal, obnubilación u otra alteración del estado de consciencia, hipertermia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso^{1,8}.

Los criterios bioquímicos para la definición de CAD incluyen^{8,9}:

- Hiperglucemia (Glucosa sanguínea > 200 mg/dL).
- pH arterial < 7,3 y/o bicarbonato < 15 mEq/L.
- Cetonemia y/o Cetonuria.

Dependiendo de los parámetros bioquímicos, la CAD puede ser clasificada de acuerdo a su severidad, en leve, moderada o severa⁸, como lo muestra la Tabla I.

TABLA I. Clasificación de la CAD según severidad			
Criterios	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dL)	> 200	> 200	> 200
pH Arterial	7,2 - 7,3	7,1 - 7,2	< 7,1
Bicarbonato mEq/L	10 - 15	5 - 10	< 5
Cetonemia/Cetonuria	+ / +	+ / +	+ / +
Osmolaridad (mOsm/L)	≤ 320	≤ 320	≤ 320

Tomado de referencia 8

■ Manejo

En caso de que el niño sea diabético conocido y tenga CAD leve, y sus padres estén entrenados en el manejo diario de la enfermedad, se puede monitorizar de manera ambulatoria (C,E)¹⁰⁻¹². Si por el contrario, se trata de una CAD moderada a severa, o de un paciente menor de 2 años con cualquier grado de CAD, éste debe ser hospitalizado en una Unidad de Cuidados de Emergencia Pediátrica (C,E).

Deben realizarse las siguientes medidas básicas^{8,9}:

- Evaluación clínica minuciosa para confirmar el diagnóstico y determinar la causa desencadenante.
- Dieta absoluta.
- Determinar el peso actual del paciente, el cual será usado para los cálculos en el tratamiento.
- Evaluar el nivel de conciencia, para lo cual se recomienda utilizar la escala de Glasgow modificada (Apéndice 1).
- Asegurar aporte de oxígeno y colocar 2 vías periféricas.
- Monitorear de forma horaria los signos vitales, glucemia capilar, así como balance de líquidos ingeridos y eliminados.
- Realizar cada 2 a 4 horas glucemia venosa (para ser cotejada con la glucemia capilar), gases arteriales y electrolitos, así como hematología completa, urea y creatinina al momento del ingreso.
- Calcular el anión GAP (brecha aniónica) y la osmolaridad efectiva. Para tal fin, las fórmulas son: - Anion GAP = $\text{Na}^+ - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$. Valor Normal: 12 ± 2 mmol/L. - Osmolaridad Efectiva = $2 \times \text{Na}^+ + (\text{glucosa mg/dL}/18)$ mOsm/L.

■ Tratamiento

La terapéutica de la CAD se basa en la hidratación, insulinoterapia, administración de electrolitos y bicarbonato de sodio de ser necesario (Tabla II), además, del tratamiento del factor precipitante, el cual no es objeto de este protocolo.

■ Hidratación

La terapia con fluidos restaura el volumen circulatorio, el déficit de agua, la perfusión tisular y la filtración glomerular, lo que mejora el aclaramiento de glucosa y cetonas, logrando una disminución notable de la glucemia de hasta un 20 - 25%. La reposición de fluidos debe ser mediante el uso de soluciones cristaloides (solución de cloruro de sodio al 0,9% o Ringer Lactato en su defecto) (C,E). En todo caso, se debe iniciar con una expansión de volumen, esto es, uno o dos bolos endovenosos (EV) calculados de la siguiente manera:

- Niños menores de 15 Kg: 20 cc/Kg/dosis y repetir en caso de ser necesario.
- Niños mayores de 15 Kg, el bolo se calculará por m² de superficie corporal (m²SC) (Apéndice 2) a 600 cc/m²SC/dosis y se repetirá en caso de ser necesario.

El cálculo máximo de fluidos de mantenimiento corresponderá a 210 cc/kg/día para los niños menores de 15 Kg y 3000 cc/m²SC/día en el caso de niños mayores de 15 kg. La hidratación de mantenimiento, al igual que en el caso del bolo, se realizará con soluciones isotónicas, restando la cantidad de fluido administrado durante la expansión de volumen o bolo inicial. El resto de los fluidos se administrará durante las 22 a 23 horas restantes en cantidades equitativas cada 6 horas. Las pérdidas urinarias no se deben restituir (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 kg.

Expansión $600 \text{ cc} \times 0,65 \text{ m}^2 = 390 \text{ cc}$ de solución fisiológica a pasar en bolo EV. Repetir bolo de expansión si es necesario.

Mantenimiento: $3000 \text{ cc} \times 0,65 \text{ m}^2 = 1950 \text{ cc} - 390 \text{ cc}$ de la expansión = 1560 cc a pasar en 23 horas. Se indican 520 cc cada 8 horas, a razón de 65 cc/hora, esto es 65 microgotas o 22 gotas por minuto.

■ Insulinoterapia

La insulinoterapia resulta esencial no solo para normalizar la glucemia, sino principalmente para suprimir la lipólisis y la cetogénesis (A)¹³.

- El bolo de insulina EV no se recomienda, ya que puede incrementar el riesgo de edema cerebral (C)^{5,8,9,14}.
- La infusión EV con insulina debe iniciarse después de haber administrado la expansión de volumen, y en conjunto con el inicio de la hidratación de mantenimiento^{5,8,9}.
- La dosis de insulina cristalina se calcula a 0,1 Uds/Kg/hora (diluyendo 10 Uds de insulina cristalina en 100 mL de solución 0,9%, 1 mL = 0,1 Uds)^{5,8,9}.

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg.

Se calculan $0,1 \text{ Uds} \times 16 \text{ kg} = 1,6 \text{ Uds/h}$

Se indican 10 Uds de Insulina Cristalina + 100 cc de solución al 0,9% = 1 Ud/10cc;

Esto es 1,6 Uds = 16 cc/h (16 microgotas/min o 5 gotas/min).

- Una vez iniciada la infusión de insulina, deben realizarse controles glucémicos horarios, asegurándose que la glucemia disminuya un 10%/hora con respecto a la glucemia de inicio¹⁵. Si disminuye más del 10%/hora, puede reducirse la tasa de infusión a la mitad (0,05 Uds/Kg/hora). Si la glucemia disminuye menos del 10% por hora se puede aumentar la tasa de infusión de insulina al doble (0,2 Uds/Kg/hora). Si aún así, no disminuye la glucemia, ni mejoran otros parámetros como el pH, considerar otras posibles causas, como vencimiento de la insulina (caducidad), errores en la preparación o en la velocidad de infusión, déficit de hidratación y patologías asociadas.
- Cuando la glucemia alcance los 250 - 300 mg/dL, cambiar la hidratación de mantenimiento a solución dextrosa al 0,45%, o glucofisiológica, siempre manteniendo la infusión de insulina para corregir la acidosis metabólica; sin embargo, en pacientes con alta sensibilidad a la insulina, puede disminuirse en este momento la tasa de infusión a 0,05 Uds/Kg/hora (B). La resolución de la acidosis toma más tiempo que la normalización de la glucemia, se debe mantener insulina para inhibir lipólisis y cetogénesis, administrando glucosa para evitar hipoglucemia^{5,8,9,16}.
- Mantener la infusión de insulina hasta alcanzar los criterios de resolución de CAD (pH $\geq 7,3$ y bicarbonato $\geq 15 \text{ mEq/L}$) (B).
- En circunstancias en las cuales la administración EV no es posible, o en pacientes con CAD leve, sin compromiso neurológico y cuyos padres están bien entrenados y educados en el tratamiento de la misma, es posible el manejo ambulatorio con análogos de insulina de acción ultra-rápida vía subcutánea

(VSC) a dosis de 0,1 Uds/Kg de forma horaria, ó 0,15 - 0,20 Uds/Kg cada dos horas y administración oral de una adecuada cantidad de líquidos^{11,12}.

■ Potasio

Los niños con CAD sufren una pérdida total de potasio entre 3 - 6 mEq/Kg¹⁷. La mayor pérdida de potasio es del espacio intracelular, y se debe a la transferencia de este catión al espacio extracelular; la hipertonicidad del plasma, el aumento en la concentración de hidrogeniones en el espacio extracelular, la glucogenólisis y proteólisis secundarias al déficit de insulina, provocan la salida de potasio de las células al espacio extracelular, el cual es posteriormente eliminado como consecuencia de la diuresis osmótica y los vómitos. El paciente con CAD siempre presenta déficit de potasio intracelular, sin embargo, a nivel sérico puede tener hipokalemia, normokalemia o hiperkalemia, ésta última en casos donde la disfunción renal evita la pérdida urinaria de potasio^{5,8,9}.

- Antes de iniciar la corrección de potasio, es necesario determinar la concentración sérica del mismo y verificar un gasto urinario adecuado (A). En centros en los cuales no se pueda realizar la determinación inmediata de potasio sérico, debe realizarse un electrocardiograma, con el fin de buscar signos sugestivos de hiperkalemia o de hipokalemia (C). El aplanamiento o inversión de la onda T, así como el alargamiento del intervalo QT, y la aparición de la onda U indican hipokalemia; mientras que la onda T alta y simétrica, y el acortamiento del intervalo QT son signos de hiperkalemia^{5,8,9}.
- El objetivo es mantener el potasio entre 3,5 y 5 mEq/L. Tomar en cuenta que la administración de insulina y la corrección de la acidosis retornan el potasio dentro de la célula y disminuyen el potasio sérico.
- La corrección de potasio se iniciará después de la expansión de volumen; en caso de hipokalemia < 2,5 mEq/L, se recomienda colocar un bolo de corrección de 0,3 a 0,5 mEq/kg/dosis de cloruro de potasio (KCL) diluido en 20 - 100 cc de solución fisiológica dependiendo de la cantidad de potasio, a pasar en una hora; si se trata de hipokalemia entre 2,5 y 3,5 mEq/L o normokalemia, se adiciona el potasio en la hidratación de mantenimiento, y la dosis se calculará de 2 - 3 mEq/Kg/día en menores de 10 Kg y de 40 - 60 mEq/m²SC/día en mayores de 10 Kg.
- En caso de hiperkalemia diferir la corrección de potasio hasta obtener un gasto urinario adecuado (mayor de 40 mL/hora) (E).
- Algunos autores sugieren para corrección de potasio administrar 2/3 en forma de cloruro de potasio y 1/3 como fosfato de potasio para evitar la hipercloremia^{5,8} (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 kg con potasio en 2,8 mEq/L.

Son $40 \text{ mEq} \times 0,65 \text{ m}^2 = 26 \text{ mEq}$ en 24 horas, distribuidos equitativamente en la solución de mantenimiento.

■ Fosfato

Durante la CAD ocurre depleción de fosfato intracelular y se pierde a través de la diuresis osmótica¹⁸⁻²⁰, adicionalmente, el inicio del tratamiento con insulina promueve su paso al espacio intracelular²⁰⁻²³. Esta hipofosfatemia puede empeorar si se prolonga el reinicio de la ingesta oral por más de 24 horas¹⁸⁻²⁰.

- No hay evidencia del beneficio clínico del reemplazo de fosfato (A), el déficit estimado es de 0,5 a 2 mmol/kg, sin embargo, la hipofosfatemia severa o clínicamente manifiesta con debilidad muscular y depresión respiratoria debe corregirse, así como también en pacientes con disfunción cardíaca, anemia y fosfato sérico $< 1 \text{ mg/dL}$ (E)²⁴⁻²⁹.
- No existe una fórmula propuesta para la corrección de este electrolito; sin embargo, la ADA propone fosfato de mantenimiento de 0,5 - 1,5 mmol/kg⁵.
- El efecto adverso más común de la administración de fosfato es la hipocalcemia (C)^{30,31}.

■ Acidosis

La acidosis metabólica debe corregir al mejorar la hipovolemia por la eliminación renal de ácidos orgánicos y al suprimir la producción de cetoácidos mediante la administración de insulina⁵ (A).

Uso de bicarbonato

- Se recomienda su uso solo en caso de acidemia severa (si el pH es $< 6,9$ y bicarbonato es $< 5 \text{ mEq/L}$) luego de la expansión de volumen ya que esto puede afectar la acción de la adrenalina durante la reanimación cardiopulmonar debido a que en la acidemia severa existe un compromiso de la perfusión tisular por disminución en la contractilidad cardíaca y vasodilatación periférica, pudiendo cursar además con depresión del sistema nervioso central (SNC) (E)⁹.
- Entre los efectos deletéreos de la administración de bicarbonato se describen: incremento de la osmolaridad plasmática por exceso de sodio, riesgo de hipokalemia, disminución de la captación tisular de oxígeno, predisposición al edema cerebral y acidosis paradójica del SNC³²⁻³⁵.
- Se propone la fórmula de la Sociedad Internacional de Diabetes en Población Pediátrica y Adolescente (ISPAD) para la corrección de bicarbonato: 1 - 2

mmol/kg EV en 60 minutos (1 mmol = 1 mEq, 1 ml de Bicarbonato de Sodio al 5% tiene 0,6 mEq de HCO_3^-), diluido en partes iguales con solución fisiológica o agua destilada, dependiendo de los niveles de sodio⁸. De acuerdo a la evolución, repetir después de las 6 horas, si es necesario (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 kg.

Se calculan $16 \text{ Kg} \times 1 \text{ mmol} = 16 \text{ mmol}$ o mEq

Si 1 cc de Bicarbonato tiene 0,6 mEq, 16 mEq equivalen a 9,6 cc de Bicarbonato de Sodio al 5%, que se administra diluido con 9,6 cc de solución a pasar en 60 minutos.

■ Inicio de la vía oral

- Está recomendado cuando exista mejoría clínica importante con cetosis leve y el paciente manifieste su deseo de comer, aunque para este momento la cetonuria puede estar presente aún (E).
- Se iniciará tolerancia oral con líquidos y si el paciente presenta buena tolerancia, se reducirá la administración de líquidos EV (E).
- El cambio de Insulina EV a SC se hará cuando existan criterios de resolución: Bicarbonato sérico $> 15 \text{ mEq/L}$, pH $> 7,3$ y glucosa plasmática $< 200 \text{ mg/dL}$. El cambio de insulina debe hacerse justo antes de una comida, y para evitar hiperglucemia de rebote, se recomienda colocar la insulina SC cuya dosis se calculará según el nivel de glucemia antes de suspender la infusión EV, o de acuerdo a los requerimientos promedios, o el ajuste al esquema previamente usado. La insulina SC se administra de 15 - 60 minutos antes de la comida si es un análogo de acción rápida, y 1 - 2 horas antes si es insulina regular o cristalina⁵ (E).

TABLA II. Tratamiento de la cetoacidosis diabética en niños

Criterios bioquímicos para el diagnóstico

Hiperglucemia (Glucosa sanguínea $> 200 \text{ mg/dL}$)

pH arterial $< 7,3$ y/o bicarbonato $< 15 \text{ mEq/L}$

Cetonemia y/o Cetonuria

I. Hidratación

1era Etapa: expansión de volumen

Bolo endovenoso:

Niños $< 15 \text{ Kg}$: 20 cc/Kg/dosis . Repetir si es necesario

Niños $> 15 \text{ Kg}$: $600 \text{ cc/m}^2\text{SC/dosis}$. Repetir si es necesario

2da Etapa: hidratación de mantenimiento

Dosis máxima de fluido:

Niños < 15 Kg: 210 cc/Kg/día restar el volumen del bolo inicial

Niños > 15 Kg: 3000 cc/m²SC/ día restar el volumen del bolo inicial

Administrar en las 22 a 23 horas restantes en cantidades equitativas cada 6 horas. No restituir las pérdidas urinarias

Cuando la glucemia alcance 250 - 300 mg/dL pasar a solución de dextrosa a 0,45% o Glucofisiológica

II. Insulinoterapia

Objetivo: disminuir la glucemia en un 10% por hora

Infusión EV con insulina, iniciarse después de la expansión con diuresis presente. Si hay hipotensión o hipokalemia (K⁺: < 3,3 mEq/L) omitir infusión de insulina

Dosis: 0,1 Uds/Kg/h

100 cc de solución salina a 0,9% más 10 unidades de insulina cristalina

Si disminuye mantener velocidad

Si disminuye > 10% por hora reducir la tasa de infusión a la mitad

Si disminuye < 10% por hora aumentar la tasa de infusión al doble

III. Potasio

Objetivo: K⁺: 3,5 - 5 mEq/L

Administrar después de la expansión del volumen junto a la infusión de insulina:

Si el K⁺ < 2,5 mEq/L colocar bolo de corrección de 0,3 a 0,5 mEq/Kg/dosis de cloruro de potasio diluido en 20 - 100 de solución fisiológica a pasar en 1 hora

Si el K⁺ 2,5 - 3,5 mEq/L colocar en la hidratación de mantenimiento la dosis de 2 - 3 mEq/Kg/día en menores de 10 Kg y de 40 - 60 mEq/m²SC/día en mayores de 10 Kg

En caso de hiperkalemia y diuresis < 40 mL/h diferir la administración

IV. Bicarbonato

Se corrige al mejorar la hipovolemia y en caso de acidemia severa

Administrar cuando el pH < 6,9 y bicarbonato < 5 mEq/L

Infusión de 1 a 2 mmol/Kg EV durante 60 minutos diluidos en partes iguales con solución fisiológica o agua destilada, dependiendo de los niveles de sodio

Repetir a las 6 horas si es necesario

Utilizar la siguiente fórmula: (HCO₃ ideal - HCO₃ real) x 0,3 x Kg

Se administra 1/3 de la dosis

Criterios de resolución

Glucemia < 200 mg/dL

pH arterial > 7,3

Bicarbonato sérico > 15 mEq/L

■ Esquemas de tratamiento con insulina subcutánea

- Si el paciente es conocido diabético mantener su esquema habitual de insulina de acuerdo a la dosis calculada ajustada según el peso.
- Si el paciente acaba de ser diagnosticado se proponen dos opciones de tratamiento: Cálculo de dosis: Prepuberal: 0,5 - 0,7 Uds/kg/día. Puberal: 1 - 1,2 Uds/kg/día⁵.

- Antes del desayuno se darán 2/3 de la dosis total diaria de insulina, fraccionados de la siguiente manera: 1/3 insulina de acción rápida y 2/3 insulina de acción intermedia. El 1/3 restante de la dosis total diaria de insulina se fraccionará en dos dosis equitativas de acción rápida e intermedia para administrar en la noche; en nuestro servicio se recomienda que la insulina de acción rápida se administre antes de la cena y la insulina de acción intermedia antes de dormir (esquema dissociado).
- Otro esquema aceptado y más fisiológico es el basal-bolos; en esta modalidad el 50% de la dosis total diaria de insulina es de acción ultra-lenta (glargina, detemir) en una dosis antes de dormir, o intermedia (NPH) en dos dosis; el 50% restante se cubre con análogos de acción ultra-rápida (lispro, aspart, glulisina) o insulina regular y se administra dividido en tres dosis, antes de cada comida (bolos preprandiales).
- Durante las primeras 48 horas se debe hacer seguimiento continuo de las glucemias del paciente para evitar hiper o hipoglucemias graves corrigiendo con insulina adicional si la glucemia está por encima de 150 mg/dL.

Ejemplo	Esquema tradicional	Esquema Basal-Bolos
<p>Paciente debutante de 12 años</p> <p>Peso: 36 kg</p> <p>Dosis: 0,7 a 1 Ud/kg/día = 36 Uds/día</p>	<p>2/3 Predesayuno: 16 Uds NPH + 8 Uds Cristalina</p> <p>1/3 Resto del día: Precena: 6 Uds de cristalina Hora sueño: 6 Uds de NPH</p>	<p>50% Bolos preprandiales (Insulina de acción corta) Predesayuno: 6 Uds Prealmuerzo: 6 Uds Precena: 6 Uds</p> <p>50% Basal: 18 Uds Hora sueño de insulina lenta o ultra-lenta</p>

■ Complicaciones

- El edema cerebral moderado es un fenómeno universal en la recuperación de la CAD, tal como quedó demostrado en una serie de casos³⁶; sin embargo, el edema cerebral grave y progresivo es la complicación más temida y se presenta en aproximadamente 0,5 - 1% de los casos, la mortalidad está alrededor del 21 - 24% y suele desarrollarse en las primeras 4 - 12 horas luego del inicio del tratamiento^{7,37-39}. Hay factores de riesgo para el desarrollo de edema cerebral tales como: edad < 5 años, diabetes de reciente diagnóstico, larga duración de los síntomas, severa hipocapnia tras corregir la acidosis, elevación del nitrógeno ureico en sangre, acidosis severa, tratamiento con bicarbonato,

hipernatremia y sobrehidratación inicial (C)^{7,37,39}. Todas las guías recomiendan evaluación neurológica continua con especial énfasis en respuesta motora, verbal y ocular, alteraciones pupilares, signos de focalización neurológica, bradicardia, hipertensión y reducción inexplicada de la saturación de oxígeno⁸. Se propone para su tratamiento manitol EV 0,25 a 1 g/Kg, administrar en 20 minutos (C). Repetir en 2 horas si no hay respuesta inicial^{40,41}. Como alternativa, solución salina hipertónica al 3% de 5 a 10 mL/Kg administrar en 30 minutos (C). En ocasiones puede ser necesaria la hiperventilación (C), no se recomienda el uso rutinario de esteroides^{42,43}.

- Hipoglucemia se presenta en el 10% de los pacientes y se debe usualmente a excesiva dosis de insulina o inadecuado aporte de dextrosa.
- Hiper glucemia de rebote, dada por la interrupción de la terapia con insulina EV luego de la recuperación del paciente, pasando en forma inmediata a la insulina SC sin mantener la vía EV.
- Hipokalemia producida por la administración de insulina y el tratamiento de la acidosis sin la adecuada reposición de potasio, es una complicación potencialmente letal.
- Edema pulmonar por exceso de líquidos, insuficiencia miocárdica, disminución de la presión oncótica, aumento de la permeabilidad capilar o por causa neurológica como consecuencia del aumento de la presión intracraneal⁴⁴. Suele manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria.

Apéndices

APÉNDICE I. Escala de Glasgow modificada en pediatría

Respuesta ocular	Respuesta verbal (≥ de 2 años)	Respuesta verbal (< de 2 años)	Respuesta motora
1.- No apertura ocular	1.- No respuesta verbal	1.- No responde	1.- No hay respuesta
2.- Apertura ocular al dolor	2.- Sonidos incomprensibles, gruñe	2.- Inconsolable, irritable, no conecta con el medio	2.- Extensión al dolor
3.- Apertura ocular al llamado	3.- Lenguaje incoherente, llora o grita	3.- Llanto persistente, gemidos. Emite sonidos vocales	3.- Flexión al dolor
4.- Apertura ocular espontánea	4.- Confuso, conversación desorientada	4.- Llanto consolable	4.- Retirada al dolor
	5.- Orientado, conversación normal	5.- Se orienta al sonido, sonrisa social, balbuceo	5.- Localiza al dolor
			6.- Obedece órdenes

Tomado de referencia 8

APÉNDICE II. Cálculo de la superficie corporal

Peso	Fórmula
1 - 5 Kg	$0,05 \times \text{Kg} + 0,05$
6 - 10 Kg	$0,04 \times \text{Kg} + 0,10$
11 - 20 Kg	$0,03 \times \text{Kg} + 0,20$
21 - 40 Kg	$0,02 \times \text{Kg} + 0,40$

■ Referencias bibliográficas

1. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ekoé JM, Fournier H, Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003; 168:859-866.
2. Umpierrez G, Murphy M, Kitabchi A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15:28-36.
3. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:75-78.
4. Lévy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Czernichow P. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9:279-284.
5. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:1150-1159.
6. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145:164-171.
7. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
8. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12):118-133.
9. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(2):e133-140.
10. Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, Cameron FJ. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004; 27:2485-2487.
11. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire A, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27:1873-1878.
12. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H, Setian N, Damiani D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28:1856-1861.
13. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med* 1983; 309: 159-169.
14. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5: 77-79.
15. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002-2009.
16. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction?. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 337-363.
17. Nabarro JD, Spencer AG, Stowers JM. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Q J Med* 1952; 82: 225-248.
18. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988; 142: 448-450.

19. Linares MY, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 347-351.
20. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. On diabetic acidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1933; 12: 297-326.
21. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child* 1942; 64: 401-412.
22. Guest G, Rapoport S. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc* 1947; 7: 95-115.
23. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979; 28: 191-194.
24. Gibby OM, Veale KE, Hayes TM, Jones JG, Wardrop CA. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3- diphosphoglycerate and haemoglobinoxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1978; 15:381-385.
25. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980; 29:87-95.
26. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE 3rd, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982; 142:517-520.
27. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis: effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child* 1983; 137:241-246.
28. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:177-180.
29. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygenhemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989; 15:495-498.
30. Zipf WB, Bacon GE, Spencer ML, Kelch RP, Hopwood NJ, Hawker CD. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979; 2:265-268.
31. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis: induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979; 67:897-900.
32. Assal JP, Aoki TT, Manzano FM, Kozak GP. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23:405-411.
33. Ohman JL Jr., Marliss EB, Aoki TT, Munichoodappa CS, Khanna VV, Kozak GP. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1971; 284: 283-290.
34. Soler NG, Bennett MA, Dixon K, FitzGerald MG, Malins JM. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 1972; 2(7779): 665-667.
35. Lever E, Jaspan JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983; 75: 263-268.
36. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985;312:1147-1151.
37. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344:264-269.
38. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990; 336:64.
39. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146:688-692.

40. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69:87-90.
41. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:109-114.
42. Curtis JR, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001; 2:191-194.
43. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:239-242.
44. Sprung CL, Rackow EC, Fein IA. Pulmonary edema; a complication of diabetic ketoacidosis. *Chest* 1980; 77:687-688.

TEMA 5

Cetoacidosis diabética en adultos y estado hiperosmolar hiperglucémico

M. Vergel, J. Azkoul, M. Meza, A. Salas, E. Velásquez.

86	■	Introducción
86	■	Cetoacidosis diabética
86	■	Fisiopatología
87	■	Criterios diagnósticos
88	■	Tratamiento
89	■	Seguimiento y criterios de resolución
90	■	Estado hiperosmolar hiperglucémico
90	■	Fisiopatología y criterio diagnóstico
91	■	Tratamiento
92	■	Seguimiento y criterios de resolución
92	■	Complicaciones
94	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar-hiperglucémico (EHH) son las principales complicaciones metabólicas agudas de la diabetes, causadas por la deficiencia absoluta o relativa de insulina. El diagnóstico y tratamiento precoz evita el desarrollo de complicaciones que amenacen la vida del paciente¹⁻⁴. El objetivo terapéutico implica la identificación de la causa precipitante y la corrección de la hiperglucemia y de los trastornos hidroelectrolíticos, lo cual es particularmente importante durante las primeras horas de tratamiento^{1,3-5}.

Cetoacidosis diabética

Fisiopatología

La CAD es un síndrome caracterizado por hiperglucemia, cetosis y acidosis² debido a una deficiencia absoluta o relativa de insulina asociada a un exceso de hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento)^{2,3,6,7}. Entre los factores precipitantes se destacan: diagnóstico reciente de diabetes mellitus, omisión de la insulino terapia, transgresiones alimentarias, infecciones, embarazo, trauma, estrés emocional, ingesta excesiva de alcohol, infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, drogas y raramente, feocromocitoma⁶.

La incidencia anual de CAD varía entre 4,6 y 8 episodios por cada 1.000 pacientes diabéticos y la mortalidad oscila entre 1 y 5%^{2,3,7,8}.

Cuando la hiperglucemia excede la capacidad tubular de reabsorción de glucosa se produce glucosuria, diuresis osmótica y pérdida de solutos (sodio, cloro y potasio). Paralelamente, la deficiencia de insulina y las concentraciones elevadas de glucagón, favorecen la lipólisis y con ello, el incremento de ácidos grasos libres circulantes, los cuales son sustratos para la síntesis de cuerpos cetónicos; éstos se comportan como ácidos débiles que al acumularse conducen a la acidosis metabólica⁷. Por otra parte, los ácidos grasos agravan la resistencia periférica

a la acción de la insulina y con ello la hiperglucemia. Así, el desbalance hormonal conduce a diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica.

■ Criterios diagnósticos

Las manifestaciones clínicas derivadas de la deshidratación incluyen sequedad de piel y mucosas, taquicardia, extremidades frías, llenado capilar lento, debilidad muscular, hipotensión arterial y oliguria. La taquipnea o respiración de Kussmaul se presenta cuando el pH sanguíneo desciende a un valor entre 7,1 - 7,2⁹. El exceso de cuerpos cetónicos circulantes, se asocia con dolor abdominal, náuseas, vómitos, y aliento cetónico. Tanto la deshidratación como la cetosis causan alteraciones del estado de conciencia que evolucionan progresivamente desde un estado de somnolencia hasta el estupor y finalmente coma^{1,10}. En la Tabla I se muestran los valores de laboratorio en la CAD^{7,11-13}.

TABLA I. Valores de laboratorio en CAD

Glucosa (mg/dL)	250 - 600
Sodio (mEq/L)	125 - 135
Potasio (mEq/L)	Normal - alto
Fósforo	Disminuido
Anión Gap [Na - (Cl + HCO ³)]	Aumentado > 30
Creatinina	Ligeramente aumentada
Urea	Ligeramente aumentada
Hematología	Hematocrito elevado, Leucocitosis < 25.000/mm ³ , VSG elevada
Amilasas	Elevadas
Uroanálisis	Cetonuria - glucosuria - sedimento indicativo de infección
Debe realizarse electrocardiograma y Rx de Tórax	

Adaptado de las referencias 7, 11-13

TABLA II. Clasificación de la CAD de acuerdo a la severidad

	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dL)	> 250	> 250	> 250
pH arterial	7,25 - 7,30	7,00 - 7,24	< 7,00
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15 - 18	10 - 15	< 10

Adaptado de las referencias 2,7,12

La presencia de cuerpos cetónicos en plasma y orina, así como una osmolaridad plasmática < 320 mOsm/L (fórmula: $[2 (\text{Na}^+) + \text{glucemia}/18]$), permiten estable-

cer la diferencia entre CAD y EHH ya que en este último caso no existe cetone-
mia ni cetonuria y la osmolaridad plasmática es > 320 mOsm/L^{2,7}.

Un parámetro que puede ser evaluado en estos pacientes es el Anión Gap, el cual refleja la concentración de productos ácidos no medibles en plasma, pero cuya inclusión no es indispensable como criterio diagnóstico en la CAD. Sin embargo, es de gran utilidad en pacientes adultos con deshidratación y acidosis para descartar otras causas como: ingestión de metanol, acidosis urémica, acidosis láctica, cetosis por malnutrición, cetoacidosis alcohólica, toxicidad por paraldehído, hierro, isoniazida, etanol, etilenglicol y salicilatos².

■ Tratamiento

Hidratación

Debe realizarse en dos etapas: corrección de volemia y mantenimiento. En la CAD el déficit de agua se estima en 6 litros aproximadamente. La corrección debe realizarse con una primera expansión utilizando solución salina (SS 0,9%)¹⁴, a razón de 1000 - 1500 cc vía endovenoso en la primera hora; una vez evaluados los signos vitales y el estado de hidratación del paciente, si el caso lo amerita, se administra una segunda expansión con 500 cc de solución salina en la segunda hora. El inicio de la hidratación de mantenimiento dependerá del estado de hidratación, concentración de electrolitos séricos y diuresis; lo ideal es reponer la mitad del déficit de agua estimado en un periodo de 12 a 24 horas^{1,4,5}. Una vez que la glucemia ha disminuido a concentraciones ≤ 250 mg/dL, debe cambiarse la SS 0,9% por solución 0,45% con dextrosa, lo cual garantiza un aporte adecuado de glucosa para su consumo periférico y evita el desarrollo de hipoglucemia que comprometa la vida del paciente, mientras se logra inhibir la lipólisis y la cetogénesis con la administración continuada de insulina⁷.

Potasio

El objetivo terapéutico es mantener su concentración plasmática entre 3,5 - 5,0 mEq/L. Se recomienda su administración junto con la infusión de insulina a razón de 20 mEq/L, y se ajustará de acuerdo a sus concentraciones séricas: si es $< 3,5$ mEq/L, administrar 40 mEq por cada litro de solución y si el valor se encuentra entre 3,5 y 5,0 mEq/L, administrar 20 - 30 mEq por litro de solución³. La cantidad total de potasio a administrar en un día no debe exceder los 200 mEq¹⁵. La suplementación de potasio está contraindicada si hay oliguria (diuresis < 40 mL/h), concentración sérica de potasio > 5 mEq/L y signos al ECG de hiperkalemia (ondas T estrechas y picudas), los cuales reflejan concentraciones séricas $> 6,5$

mEq/L; valores superiores a 7,5 mEq/L cursan con acortamiento del intervalo QT, ensanchamiento del QRS, acortamiento del intervalo PR y reducción en la amplitud de la onda P¹⁵⁻¹⁸.

Insulina

La insulinoterapia debe incluir un bolo endovenoso y una infusión continua de insulina cristalina, ambos calculados a razón de 0,1 Uds/kg peso^{3,19}. La infusión se prepara con 250 cc de SS 0,9% con adición de 50 unidades de insulina cristalina y se administra a una velocidad de 0,1 Uds/kg/h. La glucemia debería disminuir un 10%/hora; en caso de no obtenerse el descenso esperado, se debe duplicar el goteo, y si el descenso es ≥ 70 mg/dL/hora, el goteo se debe disminuir a la mitad^{1,8}. En caso de hipotensión o hipokalemia ($K^+ < 3,3$ mEq/L) debe diferirse el uso de insulina hasta que se haya corregido este desorden. La resolución de la acidosis toma más tiempo que la normalización de la glucemia por lo que es importante mantener la infusión de insulina y glucosa, lo cual permite evitar hipoglucemia, inhibir la lipólisis y cetogénesis hasta alcanzar los criterios de resolución de CAD^{3,4,7,10}.

Bicarbonato

Se debe administrar cuando el pH arterial sea $\leq 6,9$ a pesar de haberse corregido la deshidratación^{2,3,5,7,19}. Se recomienda utilizar una infusión de 1 a 2 mEq/kg durante 1 hora o hasta que el pH sea $\geq 7,0$ ^{1,5}. La dosis a administrar en 24 horas se calcula a través de la siguiente fórmula: $(HCO_3^- \text{ ideal} - HCO_3^- \text{ real}) \times 0,3 \times Kg^{11}$, de lo cual será administrado solo 1/3 de la dosis.

■ Seguimiento y criterios de resolución

La evaluación clínica debe incluir la cuantificación de glucemia, pH arterial, electrolitos, urea y creatinina cada dos horas. Con el objeto de evitar punciones arteriales repetidas para la evaluación del pH, se recomienda su medición en sangre venosa; la adición de 0,03 al valor del pH venoso puede indicar un valor equivalente al pH arterial⁴.

La tolerancia oral se debe probar cuando el paciente se encuentre hidratado, sin acidosis, con un pH $> 7,3$, bicarbonato > 18 mEq y glucemia < 250 mg/dL⁵, que son los criterios de resolución de la CAD. Si hay buena tolerancia oral, se debe iniciar la insulina por vía subcutánea; la infusión de insulina se debe mantener por dos horas después del inicio de la tolerancia oral. La dosis de insulina subcu-

tánea para pacientes debutantes se calcula a 0,5 Uds/kg/día, distribuidas en tres dosis preprandiales de insulina cristalina y una dosis nocturna de insulina NPH o análogos de acción ultra lenta (insulina glargina o detemir). Después de 24 horas se puede iniciar el esquema combinado de insulina de acción rápida e intermedia en 2 dosis/día, fraccionado en 2/3 de la dosis antes del desayuno y 1/3 antes de la cena o dosis múltiples de ser necesario. Los análogos de insulina de acción rápida (aspart, lispro y glulisina) también pueden usarse para el inicio del esquema combinado. En pacientes diabéticos conocidos con insulino terapia previa, el cálculo de la dosis se hará tomando como referencia el esquema utilizado previo a la hospitalización.

■ Estado hiperosmolar hiperglucémico

■ Fisiopatología y criterio diagnóstico

El EHH se caracteriza por hiperosmolaridad plasmática, la cual es consecuencia de la deshidratación grave secundaria a la diuresis osmótica inducida por el aumento sostenido de las cifras de glucemia, usualmente ≥ 600 mg/dL³.

La incidencia anual de EHH es de 1/1.000 pacientes diabéticos y la mortalidad es de 5 - 20%^{3,7,8}. Al igual que la CAD, el EHH se caracteriza por un aumento de las hormonas contrarreguladoras, pero con mayor grado de deshidratación que en la CAD y una hiperosmolaridad marcada. Estos pacientes característicamente tienen concentraciones bajas de insulina aunque suficientes para inhibir la lipólisis y la cetogénesis, pero insuficientes para reducir la gluconeogénesis o permitir la captación periférica de glucosa¹⁵.

El EHH ocurre principalmente en pacientes con DM2, la cual es no conocida en el 30 - 40% de los pacientes. Los factores precipitantes son las infecciones, enfermedades cardiovasculares (infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar), fármacos (glucocorticoides, tiazidas, β bloqueantes), pacientes que dependen del cuidado de otras personas para la ingesta de agua, incumplimiento del tratamiento hipoglucemiante o un monitoreo inadecuado de la glucemia. Los síntomas y signos son propios de la hiperosmolaridad y la deshidratación marcada (poliuria con posterior oliguria, polidipsia, pérdida de peso, sequedad de mucosas, hipotensión arterial, confusión, letargia, entre otras manifestaciones). El compromiso del estado de consciencia se correlaciona con el grado de hiperosmolaridad (afasia, déficit motor y sensitivo, convulsiones y coma)^{1,8}. En la Tabla III se detallan los criterios diagnósticos del EHH.

Tabla III. Criterios diagnósticos de EHH

Glucemia (mg/dL)	> 600
pH arterial	> 7,30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	> 15
Osmolaridad plasmática efectiva (mOsm/L)	> 320

Adaptado de las referencias 2,5,7,12

■ Tratamiento

Hidratación

Se debe iniciar con SS 0,9%, 1000 - 1500 cc vía endovenosa en la primera hora. Según las condiciones hemodinámicas del paciente, se indicará hidratación de mantenimiento con 500 cc SS 0,9% en la segunda hora⁵. Si las concentraciones de sodio son ≥ 145 mEq/L posterior a la expansión, se debe considerar el uso de soluciones hipotónicas (solución 0,45% sin dextrosa)⁷. El resto de los fluidos; dependerá del déficit de agua libre y es aproximadamente de 9 a 10 litros en estos paciente, y debe ser restituido en un periodo de 24 a 48 horas, a una tasa de infusión de 200 a 300 cc hora^{1,4,5,13}.

Potasio

El objetivo terapéutico es mantener su concentración plasmática entre 3,5 - 5,0 mEq/L. Se recomienda su administración junto con la infusión de insulina a razón de 20 mEq/L, y se debe ajustar de acuerdo a las concentraciones séricas. Si la concentración es $< 3,5$ mEq/L, se recomienda administrar 40 mEq por cada litro de solución. Si el valor se encuentra entre 3,5 y 5,0 mEq/L, administrar 20 - 30 mEq/L³.

Insulina

La insulino terapia debe incluir un bolo endovenoso seguido de una infusión continua de insulina cristalina, ambos calculados a razón de 0,1 Uds/kg de peso^{3,19}. La infusión se prepara con 250 cc de SS 0,9% a la cual se le adicionan 50 unidades de insulina cristalina y se administra a razón de 0,1 Uds/kg/h. Si la glucemia no disminuye un 10%/hora; la velocidad de infusión se debe duplicar; si el descenso es ≥ 70 mg/dL/hora^{1,8} disminuir la velocidad de infusión a la mitad. Una vez que la glucemia ha disminuido a concentraciones ≤ 250 mg/dL se debe sustituir la SS 0,9% de mantenimiento por solución 0,45% con dextrosa con lo cual se evitará el desarrollo de hipoglucemia que comprometa la vida del paciente⁷.

■ Seguimiento y criterios de resolución

La evaluación clínica de los pacientes debe incluir la cuantificación de glucemia, electrolitos al menos cada dos horas. El objetivo terapéutico para la resolución del EHH es corregir la deshidratación y con ello obtener una osmolaridad plasmática efectiva < 320 mOsm/L, glucemia < 250 mg/dL y un nivel cognitivo adecuado¹, posterior a lo cual puede iniciarse la tolerancia oral⁵.

■ Complicaciones

La mortalidad en estos pacientes suele ser del 5 - 20% de los casos. Entre las complicaciones más frecuentes se describen la hipoglucemia e hipokalemia, las cuales pueden evitarse mediante la observación estrecha y la reposición oportuna. En el 1% de los casos puede presentarse edema cerebral, para lo cual se consideran como factores de riesgo la reposición excesiva de líquidos, el uso de soluciones hipotónicas y la disminución rápida de la glucemia. Entre otras complicaciones se encuentran la acidosis hiperclorémica y la trombosis venosa^{5,7,19}.

TABLA IV. Cetoacidosis diabética en adultos

Criterios bioquímicos para el diagnóstico

Hiperglucemia (Glucosa sanguínea > 250 mg/dL)

pH arterial $< 7,3$ y/o bicarbonato < 18 mEq/L

Cetonemia y/o Cetonuria

I. Hidratación

1era Etapa: corrección de volemia

1 hora: 1000 - 1500 cc de solución salina 0,9%

2 horas: 500 cc de solución salina 0,9% de acuerdo a signos vitales y estado de hidratación

2da Etapa: mantenimiento

Solución salina 0,9% en un período de 12 a 24 horas. Pasar la solución de dextrosa a 0,45% cuando la glucemia sea < 250 mg/dL

II. Potasio

Objetivo: K^+ : 3,5 - 5 mEq/L

Administrar junto a la infusión de insulina:

Si la concentración sérica de $K^+ \leq 3,5$ mEq/L, administrar 40 mEq por cada litro de solución

Si la concentración sérica de $K^+ > 3,6$ mEq/L, administrar 20 - 30 mEq por cada litro de solución

No administrar si la concentración sérica de $K^+ > 5$ mEq/L, y/o la diuresis < 40 mL/h, y/o existen signos de hiperkalemia por ECG

III. Insulina

Objetivo: disminuir la glucemia a un 10% por hora

Bolo endovenoso seguido de infusión continua de insulina:

Adicionar 50 Uds. de insulina cristalina a 250 cc de solución salina a 0,9% a una velocidad de 0,1 Uds/Kg/h

Si el descenso es > 70 mg/dL/hora disminuir el goteo a la mitad

Si no desciende duplicar el goteo

Omitir infusión de insulina, si hay hipotensión o hipokalemia (K^+ : $< 3,3$ mEq/L)

IV. Bicarbonato

Administrar si el pH persiste $\leq 6,9$ una vez corregido la deshidratación

Infusión de 1 a 2 mEq/Kg durante 1 hora o hasta que el pH se normalice o aumente a un valor ≥ 7

Dosis para 24 horas, utilizar la siguiente fórmula:

$(\text{HCO}_3^- \text{ ideal} - \text{HCO}_3^- \text{ real}) \times 0,3 \times \text{Kg}$.

Solo administrar 1/3 de esta dosis y evaluar

TABLA V. Estado hiperosmolar hiperglucémico

Criterios bioquímicos para el diagnóstico

Hiperglucemia (Glucosa sanguínea > 600 mg/dL)

pH arterial $> 7,3$ y/o bicarbonato > 15 mEq/L

Osmolaridad plasmática efectiva > 320 mOsm/L

I. Hidratación

Corrección de volemia

1 hora: 1000 - 1500 cc de solución salina 0,9%

2 horas: 500 cc de solución salina 0,9% según condiciones hemodinámicas del paciente

Mantenimiento

Restituir en un periodo de 24 a 48 horas a razón de 200 a 300 cc/h.

Si la concentración sérica de Na^+ es > 145 mEq/L, utilizar solución hipotónica 0,45% sin dextrosa

II. Potasio

Objetivo: K^+ : 3,5 - 5 mEq/L

Administrar junto a la infusión de insulina:

Si la concentración sérica de $\text{K}^+ < 3,5$ mEq/L, administrar 40 mEq por cada litro de solución

Si la concentración sérica de $\text{K}^+ > 3,6$ mEq/L, administrar 20 - 30 mEq por cada litro de solución

No administrar si la concentración sérica de $\text{K}^+ > 5$ mEq/L, y/o la diuresis < 40 mL/h, y/o existen signos electrocardiográficos de hiperkalemia

III. Insulina

Objetivo: disminuir la glucemia a un 10% por hora

Se recomienda el uso de bolo endovenoso calculado a razón de 0,1 uds/Kg/h, seguido de infusión continua de insulina a la misma dosis. Preparación:

250 cc de solución salina a 0,9% más 50 unidades de insulina cristalina

Si el descenso es > 70 mg/dL/hora disminuir el goteo a la mitad, o duplicar la velocidad del mismo

Si no hay descenso

■ Referencias bibliográficas

1. Kitabchi AE, Razavi L. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS) 2009 En: <http://www.endotext.org/diabetes/diabetes24/diabetesframe24.htm> 28/01/2012.
2. Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 609-628.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1335-1343.
4. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 725-751.
5. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guía de Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Complicaciones agudas severas de la DM2. 2008; 42-43.
6. McGill JB. Diabetes mellitus type 1. *The Washington Manual, Endocrinology*. 2da edición. 2009: 238-249.
7. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Venezuela 2003; 75-86.
8. Nugent BW. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 629-648.
9. Kandel G, Aberman A. Selected developments in the understanding of diabetic ketoacidosis. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 392-397.
10. Estopiñán V, Martínez JA. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética en el paciente adulto. *Endocrinol Nutr* 2006; 53 (Supl 2):14-16.
11. Einsenbarth G, Polonsky K, Buse J. Diabetes mellitus tipo 1. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. Elsevier Saunders. Barcelona. España. 11ª edición. 2009. Capítulo 31. 1421-1425.
12. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2007;83:79-86.
13. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Larry J, eds. Harrison's Endocrinology. Chapter 17. New York: Mc Graw-Hill; 2006; 283-331.
14. Dhatriya KK. Diabetic ketoacidosis. *BMJ* 2007;334:1284-1285.
15. Campistol JM. Capítulo 223: Alteraciones del metabolismo del potasio. En: Farreras P, Rozman C, 15 eds. Medicina interna. Madrid:Elsevier; 2006: 1847-1852.
16. Montagne BT, Ouellet JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hiperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:324-330.
17. Palmer BF. Acid-Base and electrolyte teaching case. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:387-393.
18. Ziakas A, Basagiannis C, Stiliadis I. Pseudoinfarction pattern in a patient with hiperkalemia, diabetic ketoacidosis and normal coronary vessels: a case report. *J Med Case Reports* 2010; 4:115.
19. Chaithongdi N, Subauste JS, Koch CA, Geraci SA. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Hormones* 2011;10:250-260.

TEMA 6

Manejo de la hiperglucemia en el paciente diabético hospitalizado

M. Sánchez, M. Luna, Y. Villarreal, Y. Zerpa, A. Bermúdez.

96	■	Introducción
96	■	Epidemiología
97	■	Ingreso y evaluación global del paciente diabético
97	■	Hiperglucemia según el tipo de paciente hospitalizado
98	■	Tratamiento inicial del paciente diabético tipo 2 hospitalizado
99	■	Manejo de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con corticoides
100	■	Manejo preoperatorio del paciente diabético tipo 2
103	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La hiperglucemia es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados. Está presente en el 40% de los pacientes críticamente enfermos y en un 80% de los pacientes después de cirugía cardíaca. Un número significativo de pacientes presentan hiperglucemia sin historial de diabetes antes de la admisión. El riesgo de complicaciones se relaciona con la severidad de la hiperglucemia, con más riesgo en pacientes sin antecedentes de diabetes en comparación con aquellos con diabetes conocida. Esta revisión tiene como objetivo presentar recomendaciones actualizadas para el manejo de la hiperglucemia en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados o en pacientes críticamente enfermos con y sin diabetes conocida¹.

Epidemiología

El paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa un 30% de los pacientes atendidos en los servicios de emergencia y el 25% de los hospitalizados, tanto en las áreas médicas como quirúrgicas. Muchos de ellos no se conocen como diabéticos al ingreso o no aceptan su enfermedad. De los que conocen su enfermedad solo el 10 al 20% están en revisión periódica por la misma y disponen de una hemoglobina glucosilada realizada en el último año, y una minoría (< 10%) ha recibido una educación diabetológica supervisada²⁻⁵. Uno de cada 4 pacientes admitido en un hospital tiene diagnóstico de diabetes y uno de cada tres de éstos requiere dos o más hospitalizaciones por cualquier causa⁶.

En la mayoría de los casos, el aumento en la morbi-mortalidad se relaciona con la alta incidencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, e insuficiencia renal, además de los efectos adversos relacionados con la hiperglucemia¹.

■ Ingreso y evaluación global del paciente diabético

Las causas de hospitalización de pacientes con DM2 son aquellas asociadas a otras patologías médicas (cardiovasculares, cerebrovasculares e infecciosas) y las relacionadas con la propia enfermedad en pacientes conocidos mal controlados como cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglucémico, hipoglucemia e hiperglucemia refractaria persistente, asociada con deterioro metabólico⁷.

En el momento del ingreso es imprescindible realizar una valoración adecuada del paciente diabético, tanto del control glucémico como de las complicaciones a otros órganos; se pueden encontrar dos situaciones: diabetes descompensada o compensada. En la primera se debe investigar la causa desencadenante, como son: las infecciones, incumplimiento u omisión del hipoglucemiante oral o del esquema con insulina, pacientes debutantes, infarto del miocardio, pancreatitis aguda, cirugía, traumatismo, accidente cerebro-vascular, ingesta de tóxicos (etanol), uso de fármacos como esteroides.

En la segunda situación, el paciente con un adecuado control clínico y metabólico (diabetes compensada) suele ingresar por otro motivo, como una intervención quirúrgica programada o para la realización de estudios diagnósticos especiales^{2-5,8}.

■ Hiperglucemia según el tipo de paciente hospitalizado

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en el 2011⁵, clasifica al paciente hospitalizado según el antecedente de diabetes en:

- Paciente con historial médico de diabetes.
- Paciente con enfermedad no conocida: hiperglucemia (2 glucemias de ayuno ≥ 126 mg/dL en plasma, o glucosa al azar ≥ 200 mg/dL en plasma) que ocurre durante la hospitalización y confirmado como diabetes mellitus en el alta médica, dado por los criterios diagnósticos.
- Paciente con hiperglucemia por estrés: ocurre durante la hospitalización que se revierte a la normalidad después de su egreso.

La ADA describe a su vez a los pacientes en:

- Pacientes críticamente enfermos que son los que requieren permanencia en cuidados intermedios o intensivos. Se recomienda mantener glucemia no mayor a 180 mg/dL, preferible mantener las mismas entre 140 y 180 mg/dL,

usando terapia con insulina (A). Valores de glucemia menores de 140 mg/dL se aceptan en determinados pacientes con poco riesgo de hipoglucemia, sin embargo valores menores de 110 mg/dL no son recomendados (C)^{5,6,9}.

- En los pacientes que no están críticamente enfermos, la evidencia para recomendar metas de glucemia específicas no es clara. Para el paciente tratado con insulina se consideran valores seguros de glucemia pre-comidas de 140 mg/dL, y glucemias casuales menores a 180 mg/dL. Los valores de glucemia entre 110 y 140 mg/dL son recomendados en pacientes con menor riesgo de hipoglucemia (C)^{5,6}.
- Si las glucemias basales están por debajo de 70 mg/dL, se recomienda ajustar tratamiento (E)^{5,6,10}.

■ Tratamiento inicial del paciente diabético tipo 2 hospitalizado

En los pacientes con DM2 bien controlados con hipoglucemiantes orales, ingresados para cirugías electivas de forma programada, y siempre que no exista una enfermedad o alteraciones dietéticas que genere descompensación metabólica, se puede mantener el hipoglucemiante oral, con las consideraciones siguientes: evitar el uso de sulfonilureas por el alto riesgo de hipoglucemia prolongada, evitar la metformina si hay insuficiencia renal o cardíaca por riesgo de acidosis metabólica, y evitar las glitazonas por la expansión del volumen intravascular si hay insuficiencia cardíaca, renal o hepática³.

En aquellos pacientes, fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con diabetes mal controlada, la administración de insulina por vía subcutánea es el método preferido para alcanzar y mantener el control de la glucosa. Al hospitalizarse un paciente diabético, se debe calcular de 1,5 a 2 veces la dosis previa de insulina si el paciente está metabólicamente descompensado, de lo contrario, se mantiene la dosis de insulina que recibía de manera ambulatoria. En aquellos pacientes que reciben hipoglucemiantes orales con glucemias fuera de meta, o contraindicación para mantener el hipoglucemiante oral, o debutantes, pueden usarse dosis de insulina subcutánea a 0,3 - 0,5 Uds/Kg/día. El esquema debe ser individualizado, e incluye insulina basal (intermedia o lenta), preprandial (rápida o ultrarápida) y de corrección (rápida o ultrarápida); se explica en la sección de insulina subcutánea.

El componente basal de la secreción de insulina se puede definir como la cantidad necesaria para evitar la inestabilidad metabólica durante los periodos de

ayuno. Por su parte, el componente preprandial es la insulina necesaria para convertir los nutrientes ingeridos en formas almacenadas de energía, evitando las hiperglucemias postprandiales¹¹. El uso exclusivo de esquemas móviles de insulina de acuerdo a glucemias no es recomendado. Conviene, por lo tanto, conocer los principales tipos de insulina empleados en Venezuela, y las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos (Tabla I)⁴.

Uno de los pilares del tratamiento del diabético es un aporte nutricional adecuado, el cual debe estar repartido de la siguiente manera: 55 a 60% de hidratos de carbono, preferiblemente de absorción lenta, un 20 - 30% de grasas y 12 - 20% de proteínas. Las calorías deben adecuarse a las condiciones del paciente, con un mínimo de 15 Kcal/Kg/día si el paciente va a estar en reposo y sin comorbilidad. Se sugieren 25 Kcal/Kg/día si tiene sepsis, neumonía o enfermedad que requiera cirugía; y hasta 40 Kcal/Kg/día en desnutrición severa (IMC < 19)³.

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) recomienda como objetivo un rango de glucemia de 140 a 180 mg/dL (A). Algunos pacientes con diabetes mellitus presentan riesgo nutricional y necesitan soporte nutricional parenteral; en estos casos, si el valor de glucemia es mayor de 150 mg/dL, colocar desde el primer momento insulina de acción rápida en la preparación para evitar hiperglucemia grave, comenzando con un aporte de 1 Ud de insulina rápida por cada 8 - 10 gramos de dextrosa, aunque es recomendable iniciar con el 50% de la dosis de insulina cristalina calculada. Si a pesar del uso de la insulina en la nutrición parenteral, la glucemia permanece en valores mayores de 150 mg/dL, se sugiere la aplicación de insulina regular subcutánea suplementaria cada 6 horas según requerimiento y se ajustará en las siguientes 24 o 48 horas, adicionando 1 Ud de insulina regular por cada 50 mg/dL de glucemia por encima del objetivo de control metabólico^{12,13}.

■ Manejo de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con corticoides

En diabéticos con insulina y con buen control previo, se debe calcular un incremento medio de 1,5 a 2 veces la dosis previa; en aquellos con hipoglucemiantes orales (HO) o debutantes, pueden usarse con seguridad dosis iniciales de insulina subcutánea de 0,3 - 0,5 Uds/Kg/día².

■ Manejo preoperatorio del paciente diabético tipo 2

Solución con Glucosa, Insulina y Potasio (GIK)

En base a la bibliografía y por la experiencia en nuestro servicio, para el control glucémico se utilizan soluciones con o sin insulina en preoperatorio y postoperatorio inmediato, eventos cardiovasculares que ameriten ayuno hasta 24 horas, o situaciones similares. En pacientes que presentan valores de glucemias entre 120 y 250 mg/dL, se usa solución polarizante o GIK, la cual se prepara con 500 cc de solución dextrosa al 5%, insulina regular de acuerdo al valor de glucemia y 10 mEq de cloruro de potasio^{7,11-15}.

El esquema recomendado:

- Si la glucemia es ≤ 70 mg/dL, utilizar solución glucofisiológica vía endovenosa en acto operatorio.
- Si está entre 71 a 120 mg/dL, utilizar solución 0,9%, vía endovenosa en acto operatorio.
- Si la glucemia central o capilar es ≥ 121 mg/dL y ≤ 180 mg/dL, utilizar solución polarizante: 500 cc de solución dextrosa al 5% + 5 unidades de Insulina Cristalina + 10 mL de KCL, vía endovenosa a razón de 33 gotas por minuto (1 Ud/hora).
- Entre 181 a 250 mg/dL, utilizar solución polarizante: 500 cc de solución dextrosa al 5% + 8 unidades de Insulina Cristalina + 10 mL de KCL, vía endovenosa a razón de 33 gotas por minuto (1,5 Uds/hora).
- Si es ≥ 250 mg/dL, utilizar infusión de insulina: 250 cc de solución fisiológica más 50 Uds de insulina cristalina a razón de 0,05 - 0,1 Uds/Kg/hora.

Infusión de insulina en solución salina

Existen situaciones en las que se recomienda el uso del tratamiento con insulina rápida vía endovenosa en infusión continua, como en pacientes críticamente enfermos, preoperatorio de emergencia, intolerancia oral, y que presentan glucemia mayor a 250 mg/dL. La infusión con insulina debe ser iniciada de 2 a 3 horas antes de la intervención quirúrgica de emergencia o durante su estabilización, para así obtener y mantener el nivel de glucemia deseada; además, se puede ir ajustando la velocidad de infusión según glucemias horarias.

La infusión de insulina se preparará con 250 cc de solución 0,9% más 50 Uds de insulina cristalina, para administrarla a dosis de 0,1 Uds/Kg/h.

Ejemplo: paciente masculino diabético tipo 2 con glucemia de 300 mg/dL con un peso de 70 kg, se realiza el siguiente cálculo:

70 kg de peso x 0,1 Uds/h = 7 Uds/hora.

250 cc sol 0,9% ----- 50 Uds de insulina cristalina

X cc ----- 7 Uds de insulina cristalina

X = 35 cc/h o 35 microgotas x minuto

Tratamiento con insulina subcutánea. Pautas

Las dosis iniciales de insulina subcutánea deben individualizarse en cada paciente teniendo en cuenta factores como los requerimientos previos ambulatorios, la dosis recibida en infusión endovenosa tras resolverse la situación crítica, el aporte nutricional, la estabilidad clínica y el peso corporal^{4,7,16-20}.

La terapia con insulina basal bolo tiene 3 componentes, la insulina basal, la insulina administrada previa a las comidas y el bolo de insulina de corrección. La insulina basal ideal proporciona un nivel constante en 24 horas para suprimir la liberación de glucosa del hígado durante el estado de ayuno y entre las comidas. La insulina NPH tiene elevaciones pronunciadas y variables, en cambio los análogos de insulina de acción prolongada como la glargina y detemir proporcionan un nivel constante similar a la insulina basal fisiológica. La insulina precomida está diseñada para prevenir el aumento de glucosa postprandial con insulina regular o análogo de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) y debe omitirse en caso de intolerancia oral o cuando los niveles de glucosa sean < 70 mg/dL. El bolo de insulina de corrección esta destinado a reducir los niveles de glucosa que no se asocian a la hiperglucemia nutricional^{18,21-24}. Se recomienda iniciar con dosis bajas en pacientes delgados o con insuficiencia renal y más altas para pacientes obesos o tratados con glucocorticoides, siempre individualizado los requerimientos para cada individuo²⁴.

La dosis total de insulina incluye las necesidades basales y prandiales, la cual es calculada de 0,3 a 0,5 Uds/Kg/día; esta dosis total se divide: 50% insulina basal y 50% insulina rápida pre-prandial, más el aporte suplementario de dosis correctoras que se colocarán con la insulina pre-prandial de acción rápida (regular o análogo). Si se va a usar un análogo, disminuir la dosis 20% de la dosis total. En el caso del paciente con DM2 tratado con insulina, que amerite hospitalización se mantendrá el tratamiento de base del paciente^{4,7,20,21,24}.

TABLA I. Farmacocinética de las insulinas utilizadas en Venezuela

Insulinas	Inicio de acción (horas)	Pico (horas)	Duración (horas)
Regular	0,5 - 1	2 - 4	5 - 7
NPH	1 - 2	5 - 7	10 - 20
Lenta	2 - 3	4 - 10	10 - 20
Análogos de insulina			
Lispro	5 - 15 min	1 - 2 horas	4 - 5 horas
Aspart	5 - 15 min	1 - 2 horas	4 - 5 horas
Glargina	2 - 4 horas	No tiene	18 - 24 horas
Detemir	2 - 4 horas	No tiene	18 - 24 horas
Humanas premezcladas 70/30	0,5 horas	2 - 7 horas	14 - 16 horas
Análogos de insulina premezcladas			
75/25	5 - 15 min	1 - 2 horas	4 - 20 horas
70/30	0,5 horas	1 - 2 horas	16 - 24 horas

Adaptado de la referencia 4

Referencias bibliográficas

1. Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: Translating evidence into practice. *Clev Clin J Med* 2009; 76:53-59.
2. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, Gomis de Bárbara R, Palma Gamiz JL, Puig Domingo M, Sánchez Rodríguez A. Documento de Consenso. Tratamiento de la hiperglicemia en el Hospital. *Med Clin* 2009; 132:465-475.
3. Carreño Hernández MC, Sabán Ruiz S, Fernández Ballesteros A, Bustamante Fermose A, García Polo I, Guillén Camargo V, López Rodríguez M, Sánchez Ramos JA. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna* 2005; 22: 339-348.
4. Vedilei A, Marante D. Insulina y otros agentes parenterales. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012; 10: 65-74
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34, (Suppl 1): S11-61.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 36, (Suppl 1): S11-66.
7. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 813-824.
8. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009; 110: 408-421.
9. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi B, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologist and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-1131.
10. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, Smiley D, Umpierrez D, Johnson R, Rhee M, Gatcliffe C, Lin E, Umpierrez E, Peng L, Umpierrez GE. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2010; 33:739-741.
11. Rigla Cross M. Pautas de tratamiento insulínico en el paciente hospitalizado. *Av Diabetol* 2006; 22: 200-206.
12. Sanz A, Riobó P, Álvarez D, Albero R. Insulinización en el paciente diabético en tratamiento con nutrición enteral y parenteral. *Av Diabetol* 2006; 22:207-215.
13. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors; ASPEN clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 23-36.
14. Chakrabarti AK, Singh P, Gopalakrishnan L, Kumar V, Doherty ME, Abueg C, Wang W, Gibson CM. Admission hyperglycemia and acute myocardial infarction: outcomes and potential therapies for diabetics and nondiabetics. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012:704314. doi: 10.1155/2012/704314. Epub 2012 Jul 9.
15. Heng MK, Norris RM, Peter T, Nisbett HD, Singh BN. The effects of glucose-insuline-potassium on experimental myocardial infarction in the dog. *Cardiovasc Res* 1978; 12:429-435.
16. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011; 34: 256-261.
17. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Inpatient glycemic control: best practice Advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual.* 2014; 29:95-98.
18. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non critical care setting: an endocrine society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:16-38.

19. Corney SM, Dukatz T, Rosenblatt S, Harrison B, Murray R, Sakharova A, Balasubramaniam M. Comparison of insulin pump therapy (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) to alternative methods for perioperative glycemic management in patients with planned postoperative admissions. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 1003-1015.
20. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Manejo de la hiperglicemia en el paciente hospitalizado. *Medicina* 2010; 70: 275-283.
21. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 175-201.
22. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Houlden R, Capes S, Clement M, Miller D. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37: S77-S81.
23. Smiley D, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Ann. N Y Acad Sci* 2010; 1212: 1-11.
24. Vasudev M, Johnston J. Inpatient management of hyperglycemia and diabetes. *Clin Diab* 2011; 29:3-9.

TEMA 7

Diabetes gestacional

M. Lima, M. Villalobos, M. Aguirre, L. Uzcátegui, M. Paoli.

106	■	Introducción
107	■	Criterios diagnósticos
108	■	Manejo de la diabetes gestacional
108	■	Terapia nutricional
109	■	Actividad física
109	■	Insulinoterapia
110	■	Hipoglucemiantes orales
112	■	Seguimiento durante el embarazo
112	■	Seguimiento postparto
114	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La diabetes gestacional (DG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparece o se diagnostica por primera vez durante el embarazo, período en el cual ocurren una serie de cambios fisiológicos que tienen como finalidad cubrir las necesidades metabólicas del feto. Dentro de estos cambios, destacan las modificaciones en el metabolismo hidrocarbonado, caracterizadas por un descenso en la sensibilidad a la insulina, que permite proveer al feto de la glucosa y los ácidos grasos libres que precisa durante su desarrollo^{1,2}.

Los mecanismos implicados en la resistencia a la insulina que aparece durante la gestación no son bien conocidos; se han implicado diversas hormonas (lactógeno placentario, progesterona, hormona de crecimiento placentaria, estradiol) y citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , leptina, resistina e IL-6) que son secretadas por la placenta y que pueden contribuir a la insulinoresistencia propia de esta etapa, la cual obliga a un incremento en la función de las células β pancreáticas. La DG aparece cuando la secreción de insulina resulta insuficiente para vencer la insulinoresistencia y mantener la normoglucemia².

Cuando la hiperglucemia está presente en el período de la organogénesis, puede ocasionar una mayor tasa de abortos y malformaciones congénitas, siendo las malformaciones cardíacas, del sistema nervioso central, del aparato urinario y, específicamente, el síndrome de regresión caudal, las más frecuentes en los hijos de madres con diabetes pregestacional. Por su parte, en etapas posteriores del embarazo, la hiperglucemia constituye un estímulo crónico para la secreción de insulina fetal, lo que ocasiona hipertrofia de los tejidos y por tanto macrosomía, con aumento en la incidencia de cesárea y traumatismo obstétrico: así, como de alteraciones metabólicas en el recién nacido (hipoglucemia, hipocalcemia, policitemia, entre otras)².

Un cuerpo creciente de evidencia sugiere que el diagnóstico y tratamiento oportuno de este desorden produce beneficios en la salud del binomio materno-fetal, incluyendo una reducción significativa en la incidencia de complicaciones obstétricas y neonatales³⁻⁵.

■ Criterios diagnósticos

El Grupo de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG, del inglés *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) en el 2008 reunió en un taller a más de 225 conferencistas de 40 países con el fin de analizar los resultados del estudio HAPO (del inglés *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*)⁵, el cual evaluó la asociación de la glucemia materna con los resultados perinatales y a largo plazo de la descendencia. Es a partir de estos análisis que se obtuvieron los nuevos criterios diagnósticos de DG^{6,7}.

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellas con historia previa de DG, edad mayor de 35 años, multiparidad, obesidad materna, etnicidad (hispanas), macrosomía fetal previa y antecedente de síndrome de ovarios poliquísticos⁸.

- Se sugiere que toda mujer no diabética con alto riesgo debe someterse a una carga con 75 g de glucosa a las 24 - 28 semanas de gestación. La prueba debe llevarse a cabo en la mañana luego de un ayuno de 8 horas, y la alteración de al menos uno de los parámetros mostrados en la Tabla I es suficiente para hacer el diagnóstico de DG (A)⁵⁻⁷.

TABLA I. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional

Glicemia en ayunas	A la 1 hora post-carga con 75 g de glucosa	A las 2 horas post-carga con 75 g de glucosa
≥ 92 mg/dL	≥ 180 mg/dL	≥ 153 mg/dL

Tomado de las referencias 5-7

- Una vez realizado el diagnóstico de DG se recomienda el automonitoreo de glucemia en ayunas, 1 y 2 horas post-prandial, cuyas metas son en ayuna < 95 mg/dL, 1 hora post-prandial < 140 mg/dL y 2 horas post-prandial < 120 mg/dL (B)⁴.

La glucemia 1 hora postprandial se ha asociado mejor con el peso del recién nacido al nacer, mientras que el control a las 2 horas permite una vigilancia más estricta de hipoglucemias en pacientes que utilizan insulina; sin embargo, el control glucémico obtenido por este método no ha logrado reducir completamente la incidencia de macrosomía fetal⁵. Por tal motivo, ha cobrado importancia en los últimos años el seguimiento ecográfico estricto de mujeres con DG no solo para detectar la presencia de anomalías fetales, sino incluso, para modificar las metas de control glucémico de la madre según el percentil de la circunferencia abdominal fetal (CAF). De tal modo que, si la CAF es \geq p75 se debe optimizar el tratamiento para lograr en la madre una glucemia en ayunas entre 80 -100 mg/dL, y \leq 110 mg/dL a las 2 horas, con lo cual se reduciría el riesgo de macrosomía hasta en un 50%; mientras que si la CAF es $<$ p75 se sugiere manejar metas de control glucémico menos estrictas a fin de reducir el riesgo de fetos pequeños para la edad gestacional o retardo del crecimiento intrauterino, aun cuando no existan bases para establecer puntos de corte de glucemia en este caso⁸.

■ Manejo de la diabetes gestacional

La intervención inicial debe basarse en educar a la paciente con respecto a cambios en el estilo de vida, los cuales incluyen terapia nutricional y actividad física regular. Los cambios en el estilo de vida pueden proveer de un control glucémico adecuado en la mayoría de los casos; sin embargo, si las metas no son alcanzadas debe iniciarse el tratamiento farmacológico^{9,10} (Figura 1).

■ Terapia nutricional

Constituye la piedra angular en el tratamiento de la DG. Toda paciente debe recibir evaluación y tratamiento nutricional individualizado, de preferencia impartido por un profesional en el área, con el objetivo de alcanzar un control glucémico adecuado, y proveer de los nutrientes esenciales para el crecimiento normal del feto y la salud de la madre¹¹. Además, resulta imprescindible prevenir la ganancia excesiva de peso durante la gestación (no más de 1 Kg de peso mensual, máximo de 10 - 12 Kg en total), particularmente en mujeres obesas o con sobrepeso (B).

Desde el punto de vista práctico, se puede usar el índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo para el cálculo calórico diario (Tabla II)¹².

TABLA II. Cálculo calórico basado en el estado nutricional de la paciente

Estado nutricional	Cálculo calórico
Mujeres obesas (IMC mayor o igual a 30)	20 kcal/Kg de peso actual/día
Mujeres con sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9)	25 kcal/Kg de peso actual/día
Mujeres con peso normal (IMC entre 20 y 24,9)	30 kcal/Kg de peso actual/día
Mujeres con bajo peso (IMC menor de 20)	40 kcal/Kg de peso actual/día

Tomado de la referencia 12

El total de calorías debe distribuirse de la siguiente manera: 50% carbohidratos (de preferencia de bajo índice glucémico y con abundante fibra), 30% grasas (predominantemente no saturadas) y 20% proteínas. Además, se sugiere una dieta basada en tres comidas principales y tres meriendas (E)¹².

■ Actividad física

El ejercicio es de utilidad para prevenir el desarrollo de DG¹³, y una vez establecida la misma, es una herramienta valiosa ya que aumenta la sensibilidad insulínica y facilita la pérdida de peso, lo cual contribuye a mejorar el control glucémico en estas pacientes (A)^{9,12}. Más aún, en pacientes que reciben insulino terapia puede ser de utilidad para disminuir los requerimientos diarios de insulina¹⁴.

Durante el embarazo se recomienda ejercicio aeróbico moderado tipo caminata de 30 minutos, al menos 3 días a la semana. La actividad física no debe causar estrés fetal ni contracciones uterinas, y de preferencia debe ser supervisado por un profesional calificado (A)⁹.

■ Insulinoterapia

En caso de que la paciente no alcance las metas de buen control metabólico a las 2 semanas de haber iniciado cambios en el estilo de vida debe iniciarse el tratamiento farmacológico, y la insulinoterapia constituye la droga de primera elección (E)^{9,15,16}.

Los requerimientos de insulina usualmente aumentan a medida que transcurre el embarazo, por lo cual desde el punto de vista práctico es posible calcular la dosis diaria de insulina multiplicando el peso de la paciente por 0,7 si está en el primer trimestre de gestación, por 0,8 para el segundo trimestre y 0,9 para el último trimestre (E)¹⁷. En cuanto a la frecuencia de administración de insulina, el régimen basal bolos ha demostrado ser el más efectivo en lograr un adecuado control

glucémico y mejores resultados fetales (B)¹⁸; sin embargo, en nuestro medio resulta más común el uso de esquemas tradicionales de administración 2 veces al día con insulina NPH e insulina regular. Se destaca que estas son orientaciones generales, ya que el esquema de insulina debe ser personalizado, de acuerdo a las necesidades de cada paciente.

Ejemplo	Esquema tradicional	Esquema Basal-Bolos
<p>Paciente en el segundo trimestre del embarazo</p> <p>Peso: 60 kg</p> <p>Dosis: 0,8 Uds/kg/día = 48 Uds/día</p>	<p>2/3 Predesayuno: 22 Uds NPH + 10 Uds insulina regular</p> <p>1/3 Resto del día: Precena: 8 Uds de NPH + 8 Uds de insulina regular</p>	<p>50% Bolos preprandiales (Insulina de acción corta o ultra-corta)</p> <p>Predesayuno: 8 Uds Prealmuerzo: 8 Uds Precena: 8 Uds</p> <p>50% Basal: 24 Uds Hora sueño de insulina NPH</p>

Por otra parte, los análogos de acción rápida de insulina como lispro y aspart, y de acción lenta como detemir, han demostrado ser seguros (no atraviesan la placenta) y efectivos durante el embarazo (B); sin embargo, la evidencia es limitada para otros análogos como glulisina y glargina^{17,19,20}.

■ Hipoglucemiantes orales

Aunque la insulina sigue siendo el tratamiento de elección para la paciente con DG, ésta presenta las desventajas de que se administra como inyección, causa ganancia de peso y además, no aborda el problema básico en estas pacientes que es la resistencia a la insulina²⁰.

La metformina constituye una opción terapéutica válida en la DG ya que mejora la sensibilidad a la insulina y no se asocia con ganancia de peso o hipoglucemia²¹⁻²³. La evidencia recabada hasta el momento con el uso de metformina en el embarazo a dosis de 1000 a 2500 mg diarios ha sido favorable, no encontrándose diferencias en la tasa de complicaciones perinatales al ser comparada con insulina y con una mejor aceptación por las pacientes que la insulino terapia²⁴⁻³⁰. De igual forma, algunos estudios realizados comparando insulina versus glibenclamida no presentaron diferencias significativas en parámetros de control glucémico ni en complicaciones neonatales entre ambos tratamientos³¹⁻³³; sin embargo, la glibenclamida ejerce sus efectos metabólicos por aumento en la secreción de insulina, lo que pudiera causar ganancia de peso, especialmente en mujeres obesas y con sobrepeso, por tanto no se recomienda su uso.

En vista de lo antes expuesto se recomienda el uso de metformina como terapia adjunta o alternativa a la insulina durante el embarazo (B), siendo de especial utilidad en aquellos casos en que exista inadecuada disponibilidad de la insulina por su alto costo, en pacientes con bajo nivel socio-económico y cultural donde la insulino-terapia ambulatoria se dificulta y donde exista rechazo al tratamiento con insulina^{9,11,34}. El resto de los agentes hipoglucemiantes orales no se recomiendan durante el embarazo (C).

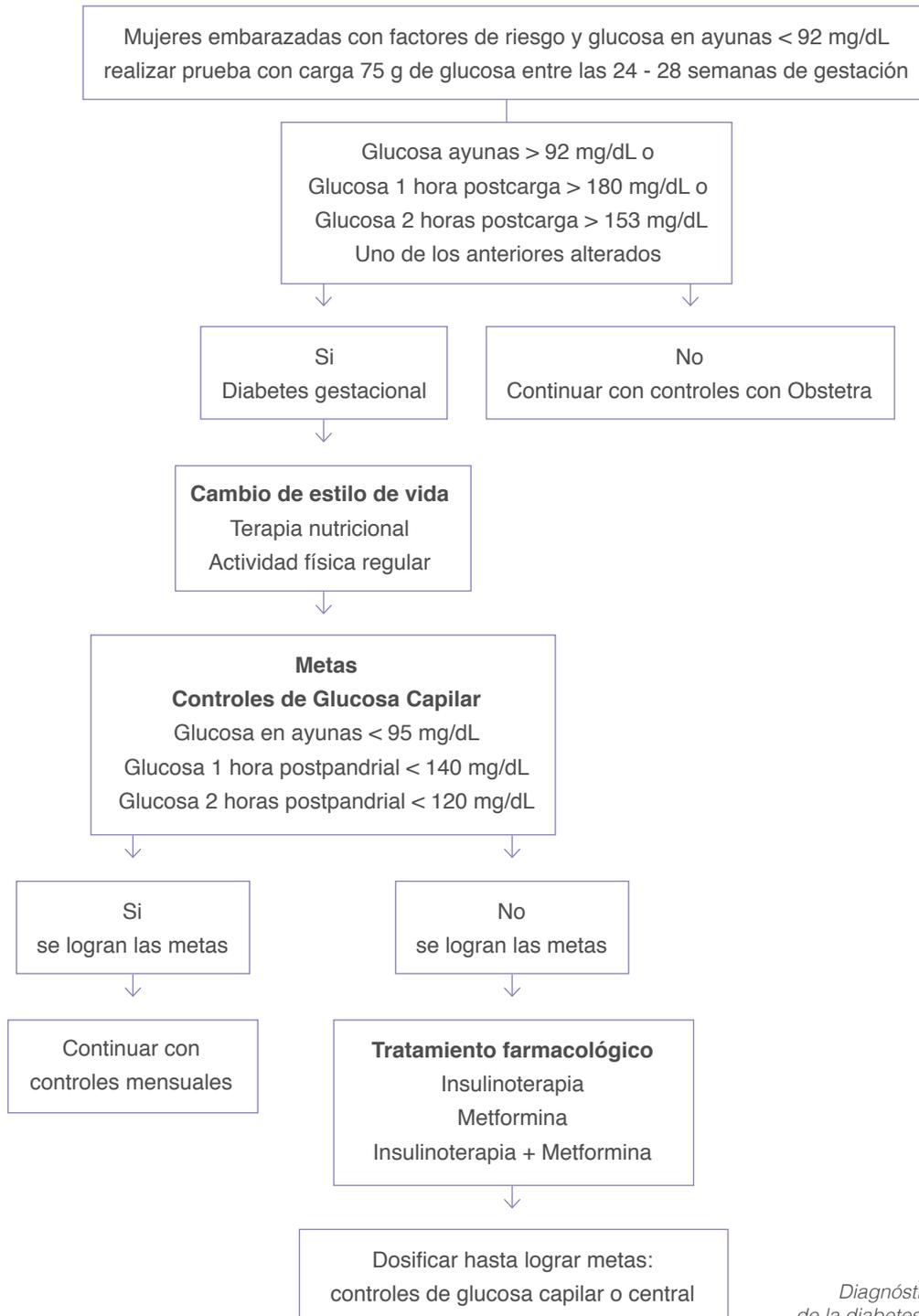


Figura 1
Diagnóstico y manejo
de la diabetes gestacional

■ Seguimiento durante el embarazo

Una vez hecho el diagnóstico de DG la paciente debe ser valorada semanalmente hasta lograr un adecuado control metabólico, posterior al cual y en ausencia de otros desórdenes o factores de riesgo asociados, no existen argumentos que justifiquen un esquema de seguimiento clínico diferente al de otros embarazos. La paciente debe ser valorada cada 3 a 4 semanas durante los dos primeros trimestres, con visitas más frecuentes a partir del tercer trimestre de la gestación (E)^{7,35}.

En aquellas pacientes que ameriten terapia farmacológica, se realizará monitoreo por glucometría capilar al menos 4 veces al día, una medición basal y 3 post-prandiales. Mujeres manejadas solo con dieta y ejercicio pueden disminuir su frecuencia de monitoreo a 2 veces al día, una medición en ayunas y una post-prandial por día, alternada entre las diferentes comidas (B)^{7,36}.

En cuanto a la vigilancia por ultrasonido su frecuencia estará determinada por la severidad de la hiperglucemia materna o la presencia de otros factores clínicos adversos. En aquellas pacientes con diabetes pobremente controlada o que requieren tratamiento con insulina se debe realizar un ultrasonido mensual. Se destaca que en pacientes con DG se deben realizar pruebas para valorar el bienestar fetal. En tal sentido, el perfil hemodinámico puede valorarse a partir de la semana 26 de la gestación y el test de reactividad fetal a partir de la semana 33 (E)³⁵⁻³⁶.

Cuando el cumplimiento de maduración pulmonar esté indicado, debe realizarse un estricto monitoreo de la glucemia durante la administración de los corticosteroides, siendo generalmente necesario un incremento en las dosis de insulina (E)³⁵⁻³⁶. No se debe interrumpir la gestación a menos que exista una indicación obstétrica para tal fin.

■ Seguimiento postparto

Hasta un tercio de las pacientes con antecedentes de DG desarrollarán Diabetes Mellitus tipo 2 en los primeros 3 a 5 años postparto, y casi un 70% al cabo de 10 años. Asimismo, la recurrencia de la DG es de un 30 - 87% por cada embarazo, siendo considerada hoy en día un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular³⁷⁻³⁹. Por tal motivo se recomienda:

- Cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio) (A).
- Reclasificación metabólica de la paciente. Para ello, a las 6 - 8 semanas tras el parto, se llevará a cabo una prueba de tolerancia glucosada (75 g), según la metodología empleada en la población no gestante. Los resultados se valorarán de acuerdo a los criterios de la ADA (E)⁷.
- Revisión metabólica anual en los casos de prediabetes (glucemia alterada en ayuna o intolerancia a la glucosa), y cada tres años en las situaciones de tolerancia normal (E)³¹.
- Insistir en la importancia de la planificación familiar, y en el control de la glucemia desde el inicio en embarazos posteriores. Además, vigilancia cercana de la descendencia debido al riesgo de desarrollo de diabetes y obesidad en este grupo (E)³¹.

■ Referencias bibliográficas

1. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 465-471.
2. Herranz de la Morena L, Pallardo Sánchez LF. Diabetes y Embarazo. En: Tratado de diabetes mellitus. Gomis R, Rovira A, Felú JE, Oyarzábal M, (eds.). Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2007; 487-498.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2009; 32:S62-67.
4. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 2):S251-260.
5. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA, HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-682.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: Suppl1: S62-S69.
8. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37:255-267.
9. IDF clinical guidelines task force. Global guideline on pregnancy and diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
10. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2009; 80: 57-62.
11. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 153-164.
12. Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. Venezuela: Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, 2003: 31-35.
13. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 223-229.
14. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 188-193.
15. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (suppl. 1): S168-S180.
16. McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, Lagström JA, Oats JJ, Ross GP, Simmons D, Walters BN, Wein P; Australasian Diabetes in Pregnancy Society. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *Med J Aust* 2005; 183: 373-377.
17. Gamson k, Chia S, Jovanovic L. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 26-34.
18. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. *BMJ* 1999; 319: 1223-1227.
19. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:749-756.
20. Koren R, Toledano Y, Hod M. The use of insulin detemir during pregnancy: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:593-599.
21. Hyer S, Balani J, Johnson A, Shehata H. Metformin treatment for gestational diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009;9:220-225.
22. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.

23. Hawthorne G. Metformin use and diabetic pregnancy-has its time come? *Diabet Med* 2006;23:223-227.
24. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-663.
25. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21:829-836.
26. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
27. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-2864.
28. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:457e1-9.
29. Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:179-183.
30. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2003-2015.
31. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S88-90.
32. Carroll DG, Kelley KW. Review of metformin and glyburide in the management of gestational diabetes. *Pharm Pract* 2014;12:528. Epub 2014 Mar 15.
33. Mirzamoradi M, Heidar Z, Faalpoor Z, Naeiji Z, Jamali R. Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus and associated perinatal outcome: a randomized clinical trial. *Acta Med Iran* 2015;53:97-103.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Diabetes in Pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period*. London 2008.
35. Thiebaugeorges O, Guyard-Boileau B. Obstetrical care in gestational diabetes and management of preterm labour. *Diabetes Metab* 2010; 36:672-681.
36. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2):S251-260.
37. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:1314-1319.
38. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008;179:229-234.
39. Kim C, Cheng YJ, Beckles GL. Cardiovascular disease risk profiles in women with histories of gestational diabetes but without current diabetes. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 875-883.

TEMA 8

Evaluación y tratamiento del pie diabético

Y. Rincón, V. Gil, J. Pacheco, I. Benítez, M. Sánchez.

117	■	Introducción
117	■	Epidemiología
118	■	Clasificación
120	■	Fisiopatología
121	■	Evaluación diagnóstica
121	■	Historia clínica general
121	■	Historia clínica del pie
121	■	Historia clínica de las heridas
121	■	Exploración física
125	■	Tratamiento
125	■	Farmacológico
128	■	Local
131	■	Quirúrgico
133	■	Referencias bibliográficas

Introducción

Las úlceras y amputaciones de las extremidades constituyen un gran problema de salud pública que genera un alto costo para el paciente, sus familiares y los sistemas de salud pública, por tanto, una comprensión adecuada de la etiopatogenia de la ulceración del pie es fundamental para lograr la reducción de la incidencia, morbilidad y mortalidad de esta patología¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define pie diabético como la infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociados con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica². Actualmente es considerado como un síndrome clínico y una complicación crónica grave de la diabetes mellitus (DM), de etiología multifactorial, que incluye la presencia de neuropatía sensitivo-motora, angiopatía, edema y afectación de la inmunidad, que originan infección, ulceración y gangrena de las extremidades inferiores ameritando hospitalización prolongada y, en algunas ocasiones, amputaciones que incapacitan parcial o definitivamente al paciente³.

Epidemiología

La úlcera del pie constituye una de las complicaciones más frecuentes de los individuos con diagnóstico de DM apareciendo en un 15% de los pacientes diabéticos, quienes tienen 15 a 40 veces más riesgo de amputación en comparación con los no diabéticos, y los hombres, al menos 50% más que las mujeres. La incidencia anual total es de 2 - 3% y de 7% en los pacientes con

neuropatía⁴. Después de una amputación en la extremidad inferior, la incidencia de una nueva úlcera y/o amputación contralateral a los 2 - 5 años es del 50% y la sobrevida luego de una cirugía radical será del 50% y 40% a los 3 y 5 años, respectivamente⁵.

■ Clasificación

Diversas son las causas que permiten el desarrollo del pie diabético así como también su forma de presentación y evolución clínica, por tanto, es importante contar con un sistema de clasificación de las lesiones del pie diabético que estandarice las diversas definiciones, permita evaluar el curso clínico y los resultados de distintos tratamientos⁶. Con este propósito, se han creado distintas clasificaciones mundialmente aceptadas, dentro de las cuales se incluye la de Wagner, Texas, PEDIS, San Elián, entre otras^{7,8}; desde el punto de vista práctico en la Unidad de Pié Diabético del Servicio de Endocrinología del IAHULA se utilizan las clasificaciones de Wagner y San Elián.

La clasificación de Wagner (Tabla I), se basa en la profundidad, presencia de osteomielitis o gangrena y la extensión de la necrosis tisular, sin embargo, esta clasificación no toma en cuenta dos parámetros de importancia crítica como la isquemia y la infección^{9,10}.

TABLA I. Clasificación de Wagner	
Grupo 0	Ausencia de úlcera. Pie en riesgo (deformidad, hiperqueratosis)
Grupo 1	Úlcera superficial
Grupo 2	Úlcera profunda que incluye tendón y cápsula articular
Grupo 3	Úlcera profunda con abscesos, osteomielitis o sepsis articular
Grupo 4	Gangrena localizada (antepie o talón)
Grupo 5	Gangrena extensa

Adaptado de referencia 7

Más recientemente se crea la clasificación de San Elián (Tabla II) que más que una clasificación y puntaje, es un sistema diagnóstico-terapéutico que permite evaluar la evolución de las úlceras y el impacto del tratamiento de acuerdo a la gravedad de la herida¹¹. Se toman en cuenta 10 factores que contribuyen a la gravedad y progreso de curación de la herida del pie diabético.

TABLA II. Clasificación topográfica y grados de gravedad del pie diabético San Elián

Factores Anatómicos Topográficos	Factores de afección tisular de la herida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falángica o digital con o sin extensión al resto del pie 2. Metatarsal con o sin extensión al resto del pie 3. Tarsal en talón y medio pie, con o sin extensión a todo el pie
	Aspecto topográfico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorsal o plantar 2. Lateral 3. Más de 2 aspectos
	Nº de zonas afectadas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Una 2. Dos 3. Todo el pie (heridas múltiples)
Factores agravantes	Isquemia (Índice tobillo/brazo)	<ol style="list-style-type: none"> 0. No isquemia: 0,91 - 1,21 1. Leve: 0,7 - 0,9 2. Moderada: 0,51 - 0,69 3. Grave o crítica: < 0,5
	Infección	<ol style="list-style-type: none"> 0. No infección 1. Leve: eritema < 2 cm, induración, calor, dolor y secreción purulenta. 2. Moderada: eritema > 2 cm. Afectación de músculo, tendón, hueso o articulación. 3. Grave: respuesta inflamatoria sistémica
	Edema	<ol style="list-style-type: none"> 0. No edema 1. Perilesional 2. Solo el pie y/o la extremidad afectada 3. Bilateral secundario a enfermedad sistémica
	Neuropatía	<ol style="list-style-type: none"> 0. No neuropatía 1. Disminución de la sensibilidad protectora o vibratoria 2. Ausencia de la sensibilidad protectora o vibratoria 3. Neuro-osteoartropatía diabética (Artropatía de Charcot)
	Profundidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Superficial (solo piel) 2. Úlcera profunda (toda la dermis) 3. Todas las capas (incluye hueso y articulación)
Factores de afección tisular de la herida	Área en cm²	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pequeña < 10 cm² 2. Mediana de 10 - 40 cm² 3. Grande > de 40 cm²
	Fases de cicatrización	<ol style="list-style-type: none"> 1. Epitelización 2. Granulación 3. Inflamación

Grado	Gravedad	Puntaje inicial	Pronóstico
I	Leve	< 10	Probable curación exitosa de la herida
II	Moderada	11 - 20	Riesgo de pérdida del pie; la respuesta dependerá de la terapia utilizada y de la respuesta biológica del paciente
III	Severa	21 - 30	Condición con riesgo de pérdida de la extremidad y la vida, independientemente de la terapéutica empleada y la respuesta del paciente

Adaptado de referencia 11

■ Fisiopatología

Aunque las lesiones del pie diabético pueden ser diferentes, la vía fisiopatológica para la aparición de la úlcera y sus complicaciones es muy similar y está determinada por diversas condiciones. Esquemáticamente existen factores predisponentes que incluyen la neuropatía, macro y microangiopatía y artropatía; factores precipitantes que incluyen los traumas mecánicos y la higiene local y por último, factores agravantes como la infección que ocasiona mayor extensión del daño tisular y determina el pronóstico de la extremidad¹².

La neuropatía está presente en más del 90% de las úlceras y juega un papel primordial en el desarrollo y progresión del pie diabético. La forma más común de neuropatía es la polineuropatía metabólica, una condición caracterizada por disfunción sensitivo-motora y autonómica de localización distal, simétrica, crónica y de inicio insidioso⁴. La neuropatía sensitiva se comporta como el desencadenante de las lesiones debido a la pérdida de sensibilidad a estímulos químicos, térmicos o mecánicos; la neuropatía motora produce debilidad muscular con atrofia de los músculos interóseos y del tibial anterior, ocasionando deformidad de los dedos (dedos en garra o en martillo), hiperqueratosis y callosidades en la región plantar con mayor frecuencia en los puntos de apoyo (cabeza de metatarsianos). Por último, la neuropatía autonómica condiciona una piel fina, seca, atrófica, con fisuras, que facilita el ingreso de gérmenes y con ello el desarrollo de la infección^{13,14}.

La macroangiopatía diabética en conjunto con la polineuropatía diabética, hace que la evolución de las lesiones sea más tórpida y de difícil manejo. Aparece de forma precoz, con distribución multisegmentaria, bilateral y distal. Existe controversia sobre la importancia de la microangiopatía en la fisiopatología del pie diabético, sin embargo, esta produce alteración en la regulación del flujo sanguíneo, aumento del flujo microvascular y de la presión capilar, disfunción endotelial, esclerosis microvascular, hialinosis arteriolar, alteración en las respuestas vasculares, disminución de la tensión transcutánea de oxígeno y, por lo tanto, isquemia, con aparición de úlceras y defectos en la cicatrización y curación de la misma³.

La osteoartropatía neuropática (Pie de Charcot) es una condición progresiva caracterizada por luxación articular, fracturas patológicas y destrucción severa

de la arquitectura del pie. Esta condición resulta en una deformidad debilitante y más aún en amputación. El diagnóstico inicial es a menudo clínico, se basa en la presencia de edema unilateral profundo, aumento de la temperatura, eritema, efusión articular y resorción ósea en un pie con pérdida de la sensibilidad y piel intacta¹⁵.

■ Evaluación diagnóstica

La exploración del pie del paciente diabético debe ir dirigida a detectar aquellos signos y síntomas que a largo plazo puedan favorecer a la aparición de lesiones o úlceras y con ello aumentar la probabilidad de amputación. La evaluación debe estar centrada en los siguientes aspectos^{2,3,16}:

■ Historia clínica general

Debe incluir datos referentes a la duración de la enfermedad, control glucémico, evaluación cardiovascular, renal y oftalmológica, estado nutricional, hábitos psicobiológicos, tratamiento farmacológico actual, cirugías y hospitalizaciones previas.

■ Historia clínica del pie

Tipo de calzado utilizado, deformidades, presencia de hiperqueratosis, infecciones previas, síntomas neuropáticos (parestesias, disestesias) así como, síntomas de claudicación o dolor en la región gemelar durante la caminata o en reposo a través de la clasificación de Fontaine¹⁷.

■ Historia clínica de las heridas

Localización, duración, evento desencadenante, recurrencia, infección, cuidado de las heridas, antecedente de cirugía o trauma previo, presencia de edema uni o bilateral, pie de Charcot previo o activo.

■ Exploración física

Se recomienda una revisión sistemática y ordenada con el objetivo de identificar un pie en riesgo (Wagner 0), lo que permite realizar un abordaje diagnóstico terapéutico oportuno y eficaz³. Esta revisión debe realizarse en todo paciente diabético una vez al año y en caso de la presencia de factores de riesgo debe ser cada 1 a 6 meses¹⁸. Durante la exploración del pie es de importancia observar las características clínicas de las úlceras presentes que nos permita diferenciar la etiología isquémica o neuropática (Tabla III).

TABLA III. Diagnóstico diferencial entre las úlceras neuropáticas y neuroisquémicas

Úlcera neuropática	Úlcera neuroisquémica
Indolora	Dolorosa
Pulsos normales	Pulsos ausentes
Aspecto en sacabocados	Márgenes irregulares
Localizada en la planta del pie	Habitualmente localizada en los dedos
Presencia de callosidades	Callosidades ausentes o infrecuentes
Pérdida de la sensibilidad, reflejos y sensibilidad vibratorio	Hallazgos sensoriales variables
Flujo sanguíneo aumentado (comunicaciones arteriovenosas)	Flujo sanguíneo disminuido
Venas dilatadas	Venas colapsadas
Pie seco, caliente	Pie frío
Aspecto rojizo	Aspecto pálido, cianótico
Deformidades óseas	No deformidades óseas

Adaptado de referencia 19

Evaluación dermatológica y osteomuscular

Se debe estudiar la presencia de anhidrosis, hiperqueratosis, callosidades, deformidades, fisuras, lesiones interdigitales, eccemas y dermatitis, atrofia del tejido celular subcutáneo, ausencia de vello y turgencia de la piel. Así mismo, edema, onicopatías, presencia de hallux valgus, varus, dedos en garra o martillo, presencia de pie cavo, plano, prono y supino; atrofia de la musculatura interósea, ausencia del signo del abanico (imposibilidad de separar los dedos entre sí) y asimetría de la temperatura plantar^{3,16}.

Exploración neurológica

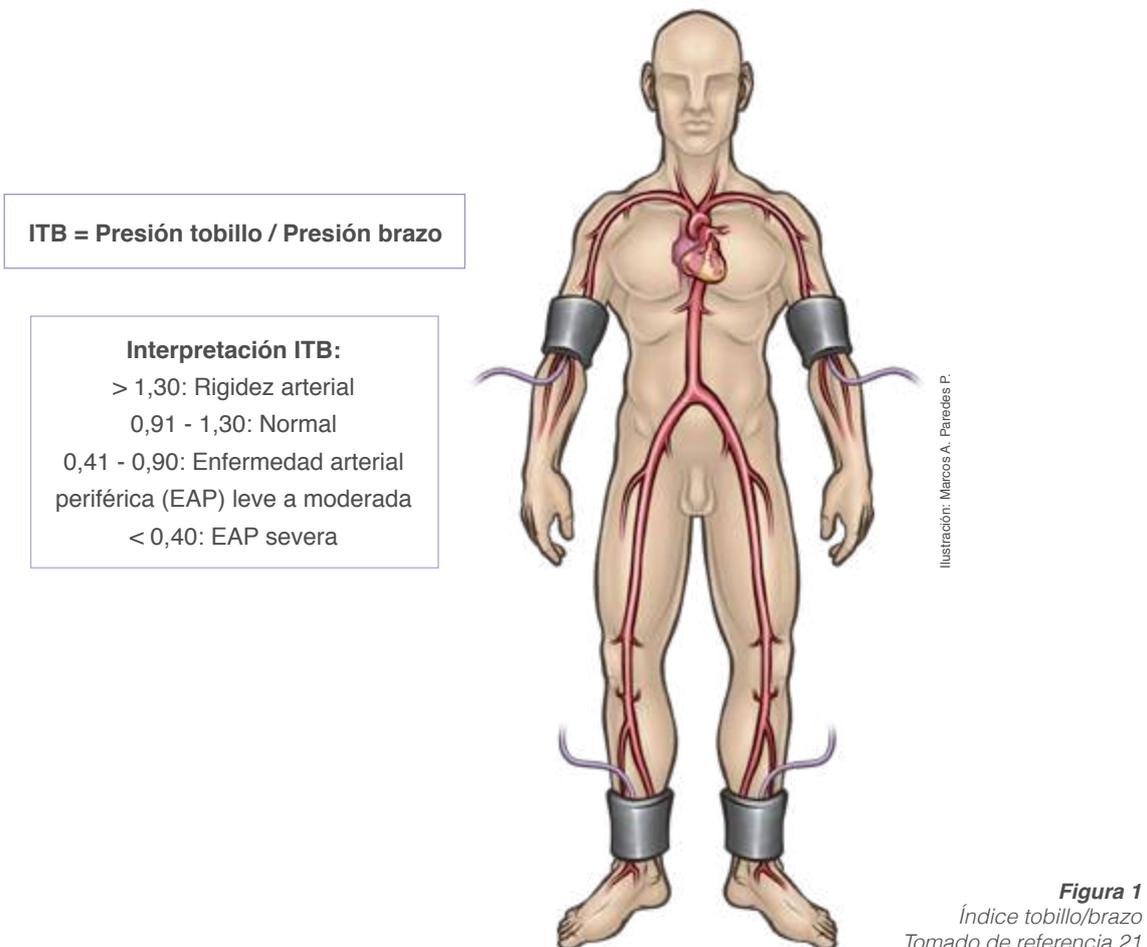
Se debe evaluar la sensibilidad táctil superficial a través de la sensibilidad epicrítica, algésica y térmica; la sensibilidad profunda consciente evaluando sensibilidad vibratoria con el diapasón de 128Hz, sensibilidad barestésica con el monofilamento de Semmes-Weinstein (MSW) de 5,07 con 10 g de presión y artrocinética a través de los movimientos de flexión dorsal y plantar de los dedos; la exploración de la sensibilidad profunda inconsciente se realiza a través del tono muscular, reflejos rotulianos, aquileanos y alteraciones en la musculatura intrínseca del pie^{2,3,16}.

El test del MSW debe realizarse con el paciente en decúbito supino, presionando el filamento hasta que se doble ligeramente y como mínimo debe aplicarse en la cara plantar del 1ro, 3ro y 5to dedo de cada pie, sobre la cabeza del 1ero, 3ro y 5to metatarsiano, en el talón y entre la base del 1er y 2do dedo en su cara dorsal.

Exploración vascular

El grupo arterial más afectado en la DM es el fémoro-poplíteo-tibial y por tanto el grupo muscular con más frecuencia claudicante es el gemelar. Se debe valorar presencia o ausencia palpatoria de los pulsos tibiales, poplíteos y femorales, soplos en la arteria femoral común y en la aorta abdominal, temperatura y coloración en la cara dorsal y plantar de los pies, cianosis, palidez e hiperemia. Esta evaluación se debe complementar con estudios arteriales invasivos y no invasivos para determinar la perfusión de la extremidad inferior, según sea el caso incluirá: Índice Tobillo/Brazo (ITB), Ultrasonido Dúplex Arterial, Angiografía con contraste de miembros inferiores, Angiotomografía y Angioresonancia²⁰.

El índice tobillo/brazo deberá ser realizado con doppler en personas mayores de 50 años o de menor edad si presentan factores de riesgo, y si es normal deberá repetirse cada 5 años. Se calcula como una relación entre la presión sistólica máxima de la arteria tibial posterior o pedia y la presión sistólica máxima de la arteria braquial ipsilateral. Un índice tobillo/brazo cercano a 1 ($> 0,9$) se considera normal y un valor $< 0,50$ indica enfermedad arterial²¹ (Figura 1).



El ultrasonido dúplex arterial es de utilidad en el diagnóstico de enfermedad arterial periférica (EAP), establecer la localización anatómica y severidad de la enfermedad; también es útil para seleccionar pacientes candidatos de revascularización endovascular o quirúrgica. La angiografía con contraste es el método definitivo para la evaluación anatómica de la EAP cuando la revascularización ya está planificada, sin embargo, tiene como desventaja que se trata de un procedimiento invasivo asociado a riesgo de infección, sangrado, complicaciones por el acceso vascular como disección o hematomas, alergia o nefropatía por contraste. La angiotomografía y angioresonancia también son útiles para la evaluación de la anatomía vascular y la presencia de estenosis significativa, además proporcionan información sobre la presencia de aneurismas, atrapamiento poplíteo y enfermedad quística de la adventicia; constituyen, al igual que la angiografía por contraste, un estudio definitivo para la evaluación del paciente previo a la revascularización²⁰.

Evaluación de la infección

Toda úlcera se considera infectada ante la presencia de secreción purulenta o al menos la presencia de dos o más de las manifestaciones cardinales de inflamación (hiperemia, calor local, edema o tumefacción y dolor o reblandecimiento de los tejidos) y ocasionalmente manifestaciones sistémicas. Dependiendo de la profundidad de la lesión, esta puede ser: celulitis, erisipela, fascitis necrotizante, mionecrosis y abscesos, pudiendo extenderse a estructuras osteoarticulares: artritis y osteomielitis. Luego de la inspección clínica se recomienda realizar estudios radiográficos con la finalidad de descartar osteomielitis, presencia de gas y cuerpos extraños entre otras alteraciones. Sin embargo, la osteomielitis aguda puede no mostrar signos de alteración radiográfica por lo que se sugiere la utilización de otros métodos diagnósticos como la resonancia magnética o estudios gammagráficos^{2,3}. Seguidamente se deben identificar los agentes microbiológicos responsables de la infección a través de la toma de muestra para cultivo; las muestras se deben sembrar en medios y condiciones que permitan el crecimiento de la mayor parte de patógenos causantes de infección, incluyendo los de crecimiento lento y los anaerobios. Se define infección con la presencia de 10⁵ UFC por cm² de muestra obtenida²². La muestra se toma de la base de la úlcera previo arrastre mecánico con suero fisiológico; en úlceras con tejido necrótico y tejido de granulación la muestra debe ser tomada en el lugar donde exista tejido viable. No debe tomarse la muestra con torundas sino con hisopos por el riesgo de contaminación con múltiples microorganismos que no participan

en la patogénesis de la infección. En caso de lesiones tipo abscesos se puede obtener la muestra a través de aspiración percutánea con aguja fina^{10,23}. En caso de osteomielitis el método estándar para diagnóstico es la biopsia ósea pues establece el diagnóstico definitivo e identifica el agente etiológico¹³.

La evaluación del proceso infeccioso se complementa con la solicitud de marcadores séricos de inflamación los cuales son importantes en la identificación de factores contribuyentes o que exacerban el proceso infeccioso incluyendo las alteraciones metabólicas como son química sanguínea, conteo de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus). Un valor de VSG > 60 mm/hora y un valor de PCRus > de 3,2 mg/L tiene una sensibilidad y especificidad de aproximadamente 70 - 80% para diagnóstico de osteomielitis^{24,25}.

■ Tratamiento

■ Farmacológico

El desarrollo de un proceso infeccioso sobre un pie con compromiso tanto neuropático como arterial constituye un elemento fundamental para el desarrollo del pie diabético, por tanto, el control de cada factor de riesgo es un blanco terapéutico en el intento de prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad y su resultado final que es la amputación²⁶.

En línea general el tratamiento antibiótico por sí solo no es suficiente para la erradicación del proceso infeccioso, sino que debe ir acompañado de un debridamiento quirúrgico amplio y profundo del tejido desvitalizado⁶.

El primer aspecto a tomar en cuenta para elegir el antibiótico adecuado es conocer los aspectos microbiológicos o gérmenes más comúnmente aislados en úlceras de pacientes diabéticos, ya que la instauración inicial del tratamiento se hará de forma empírica hasta obtener los resultados de los cultivos de secreción¹⁰. Las infecciones superficiales como erisipela y celulitis son causadas por cocos gram positivos, en especial *Streptococo* beta hemolítico del grupo A, B, C y G y *Stafilococos aureus*. En úlceras moderadas a severa así como en osteomielitis predomina la infección polimicrobiana incluyendo gérmenes como bacterias gram positivas anaerobias, aerobias facultativas y bacilos gram negativos dentro de los que se incluyen *Stafilococos coagulasa negativo*, *Enterococos sp.*, *Enterobacterias como Echerichia coli*, *Corinebacteria sp.*, *Pseudomona*

aeruginosa, *Bacteroides fráglis* y *Peptostreptococos* e incluso hongos (*Candida* spp.)^{4,27}. Otros dos gérmenes con alta prevalencia en infecciones de úlceras diabéticas son: *Stahylococcus aureus meticolino resistente* y *Enterococo* resistente a vancomicina, lo que en la actualidad agrega mayor complejidad al tratamiento de esta patología.

La mayoría de las infecciones leves son monomicrobianas siendo suficiente el uso de antibióticos con alta biodisponibilidad oral, dentro de los cuales se incluye: amoxicilina-ácido clavulánico, fluoroquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina), clindamicina, trimetropin-sulfametoxazol y linezolid. La mayor parte de estas infecciones solo requiere 1 ó 2 semanas de tratamiento, debiéndose evaluar al paciente cada 48 a 72 horas. Las úlceras moderadas y severas usualmente son polimicrobianas, requieren hospitalización y la administración de terapia antibiótica parenteral. En nuestro servicio se recomiendan las siguientes combinaciones en este orden:

- Fluoroquinolonas + Metronidazol
- Cefalosporinas de tercera generación + Metronidazol
- Piperacilina - Tazobactam o Carbapenémicos + Linezolid o Vancomicina
- Ertapenem + Linezolid o Vancomicina
- Tigeciclina + Fluoroquinolonas o Amikacina

Al elegir una terapia determinada, debe tomarse en cuenta la función renal del paciente y el potencial efecto nefrotóxico de estos fármacos. La duración del tratamiento en infecciones severas oscila entre 3 y 4 semanas y debe ir acompañado de un adecuado control metabólico^{10,16,28}.

Otro aspecto a tener en cuenta es la presencia de osteomielitis pues ello interviene en la elección del tratamiento farmacológico y quirúrgico, así como, la duración del mismo. Por tanto es importante tener en consideración aquellos factores que predisponen al desarrollo de osteomielitis como son: úlceras extensas, profundas y crónicas, asentamiento de la úlcera sobre prominencias óseas o exposición ósea en el sitio de la lesión¹³. La cirugía conservadora asociada a antibióticoterapia es una opción atractiva en el tratamiento de la osteomielitis debido a que reduce los cambios en la mecánica del pie y minimiza la duración de la terapia antibiótica²⁹. Se recomienda iniciar antibióticoterapia por vía parenteral al menos durante una semana y luego según la evolución clínica y los resultados del cultivo evaluar la posibilidad de uso de la vía oral y tratamiento

mínimo por 6 semanas aunque en algunos casos se aconseja por un período de 3 a 6 meses. Deben emplearse antibióticos que tengan buena disponibilidad y penetración ósea como las quinolonas, rifampicina y clindamicina¹³.

Como parte del tratamiento farmacológico del pie diabético debe incluirse la terapia para la onicomycosis, pues más que un problema cosmético, constituye un factor de riesgo para complicaciones serias como la amputación de extremidades. Los imidazoles son los agentes más activos contra los microorganismos que causan la onicomycosis; el Fluconazol, a dosis de 150 - 300 mg una vez a la semana por 6 a 9 meses ha mostrado eficacia y seguridad. El Itraconazol presenta menos efectos adversos y con 200 mg al día por 3 meses se ha observado una cura hasta del 79%, sin embargo, debido al alto costo, se han recomendado pulsos de tratamiento con igual efectividad; la dosis usada es 200 mg BID por 1 semana de cada mes por un lapso de 3 meses³⁰.

Otros tratamientos farmacológicos

Isquemia

El objetivo primario en el tratamiento de la úlcera neuroisquémica es aliviar el dolor, mejorar función y calidad de vida de los pacientes, esto se logra al incrementar la circulación microvascular. El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, a dosis de 100 mg dos veces al día, puede ser usado si la isquemia está asociada a claudicación intermitente, proporcionándole al paciente mejoría en la distancia al caminar, siempre y cuando la localización de la úlcera lo permita (nivel de evidencia A)^{4,20,31}. El ácido acetilsalicílico (dosis de 75 - 162 mg/día) y otros antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel (75 mg/día) son importantes en el tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad arterial obstructiva en miembros inferiores pues reduce el riesgo de eventos aterotrombóticos, mejorando el curso o la evolución de la isquemia crítica⁴.

La pentoxifilina es un derivado metilxantínico usado en pacientes con claudicación intermitente a dosis de 400 mg tres veces al día, que puede ser considerado como terapia de segunda línea después del cilostazol para mejorar la distancia al caminar, sin embargo, su efectividad clínica es marginal y no está bien establecida (nivel de evidencia C)^{20,32}.

La decisión de revascularización de un paciente con claudicación debe estar basada en la severidad de los síntomas, incapacidad para realizar actividades de

trabajo o actividades cotidianas, falla del tratamiento médico, ausencia de otras enfermedades que limiten el ejercicio como enfermedades respiratorias crónicas o angina, así como, una anatomía arterial favorable para revascularización endovascular o quirúrgica evaluada por estudios de imágenes¹⁷.

Dolor neuropático

El dolor neuropático afecta aproximadamente 16% de los pacientes con DM y trae consigo importantes implicaciones en la calidad de vida del paciente. La Sociedad Americana de Neurología, la Asociación Americana de Medicina Neuromuscular y Electrodiagnóstico y la Academia Americana de Medicina Física y Rehabilitación recomiendan la siguiente terapia farmacológica para el tratamiento del dolor neuropático, con el aval de la Asociación Americana de Diabetes^{33,34}: *Nivel de evidencia A*: Pregabalina 300 - 600 mg/día. *Nivel de evidencia B*: Gabapentin: 900 - 3600 mg/día, Amitriptilina: 25 - 100 mg/día, Venlafaxine: 75 - 225 mg/día, Duloxetine: 60 - 120 mg/día, Dextrometorfano: 400 mg/día, Morfina, Tramadol: 210 mg/día, Capsaicina crema 0,075% QID.

El ácido alfa lipoico ha mostrado una reducción moderada del dolor neuropático (20 - 24% superior a placebo), sin embargo, la Sociedad Americana de Neurología no recomienda su uso por no haber evidencia suficiente al respecto. Esto fue parte de los hallazgos del estudio ALADIN III donde no hubo diferencias en los síntomas neuropáticos al comparar ácido alfa lipoico endovenoso y vía oral contra placebo³⁵. Contrario a esto, en el año 2006 se publicó el estudio SYDNEY 2, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado donde se utilizó ácido alfa lipoico vía oral a distintas dosis en comparación con placebo; se demostró que el uso de esta terapia a 600 mg una vez al día mejora síntomas neuropáticos y proporciona una óptima relación riesgo-beneficio³⁶.

■ Local

El manejo local de la úlcera así como la selección de la técnica de abordaje de la misma y el proceso de debridamiento va a depender de varios factores, entre ellos: la etiología, las características morfológicas y la forma de presentación clínica de la úlcera. Cuando la infección afecta capas superficiales, el tratamiento local con limpieza y debridación mecánica es usualmente suficiente. Sin embargo, la presencia de infección severa requiere debridamiento quirúrgico; este último está indicado en abscesos profundos, fascitis necrotizante, gangrena gaseosa y síndrome compartamental. En ausencia de isquemia el debridamiento será extenso con la finalidad de remover la mayor cantidad de tejido necrótico;

en presencia de isquemia, el drenaje de abscesos y tejido necrótico se debe realizar luego de procedimientos de revascularización^{13,37}.

Los apósitos utilizados para debridamiento médico están diseñados para mantener la herida limpia y libre de contaminación al tiempo que promueven la cicatrización de la misma. En presencia de una úlcera o herida abierta con infección asociada se recomienda mantener un ambiente húmedo para prevenir la pérdida de vitalidad celular además que facilita la migración celular a través del lecho de la herida y promueve la angiogénesis y la síntesis de tejido conjuntivo¹⁹. La elección del apósito dependerá del grado de humedad e infección concomitante (Tabla IV)^{16,38}.

TABLA IV. Apósitos para cuidado de heridas		
Tipo	Indicaciones	Contraindicaciones
Compresas de gasa Gasa parafinada estéril (Cuticell® clasic, Jelonet®)	Heridas abiertas con escasa humedad (secas)	No definido
Hidrogel (Cutimed® gel, Cutimed® sorbact gel)	Heridas secas o con mínimo exudado. Permite debridamiento de tejido necrótico, controla infección y aporta humedad que favorece cicatrización	Herida con exudado moderado o abundante
Espumas de poliuretano (Cutimed Siltec®, Allevyn®)	Heridas húmedas (moderado y abundante exudado). Limpia superficie de la herida. De utilidad en heridas cavitarias y tunelizadas	Heridas secas
Hydrocoloides (Carboxicelulosa) (Aquacel®, Duoderm®)	Heridas con escasa a moderada secreción. Previene hidratación del tejido	Heridas con abundante exudado
Alginato de Calcio (Kaltostat®)	Heridas con exudado abundante	Heridas secas
Detergentes/Antisépticos (Bactigras® = Clorhexidina)	Heridas contaminadas o infectadas	Heridas con tejido de granulación
Antibióticos tópicos (Bacitracina, Mupirocin, Sulfadiazina)	Heridas contaminadas o infectadas	Heridas con tejido de granulación

Adaptado de referencias 16,38

Larvaterapia

Aunque no tenemos experiencia en nuestro centro, este método es utilizado en centros especializados y es eficiente para la remoción del tejido necrótico a través del efecto beneficioso que sobre el pH del tejido y la remoción del mismo tienen las enzimas proteolíticas existentes en las larvas que destruyen bacterias durante el proceso digestivo y que además, favorece la granulación

del tejido útil. Sustancias obtenidas de las larvas muestran gran actividad contra patógenos gram positivos y negativos y más recientemente contra *S. aureus* meticilino resistente^{13,38}.

Factores de Crecimiento

Los factores de crecimiento juegan un papel crítico, regulando todos los aspectos de la cicatrización de heridas, y en especial, el factor de crecimiento epidérmico favorece la síntesis de colágeno y la reepitelización de las heridas. En nuestro país se cuenta con Heberprot-P® (Ampolla de 75 ug), un factor de crecimiento epidérmico recombinante para inyección intra y perilesional, 3 veces por semana, hasta un máximo de 8 semanas. Está indicado en úlceras Wagner III y IV, neuropáticas e isquémicas, siempre y cuando el proceso infeccioso esté controlado. Los efectos benéficos se traducen en formación de tejido de granulación en grado variable³⁹⁻⁴¹. En la Figura 2 se resume el tratamiento farmacológico y local del pie diabético.

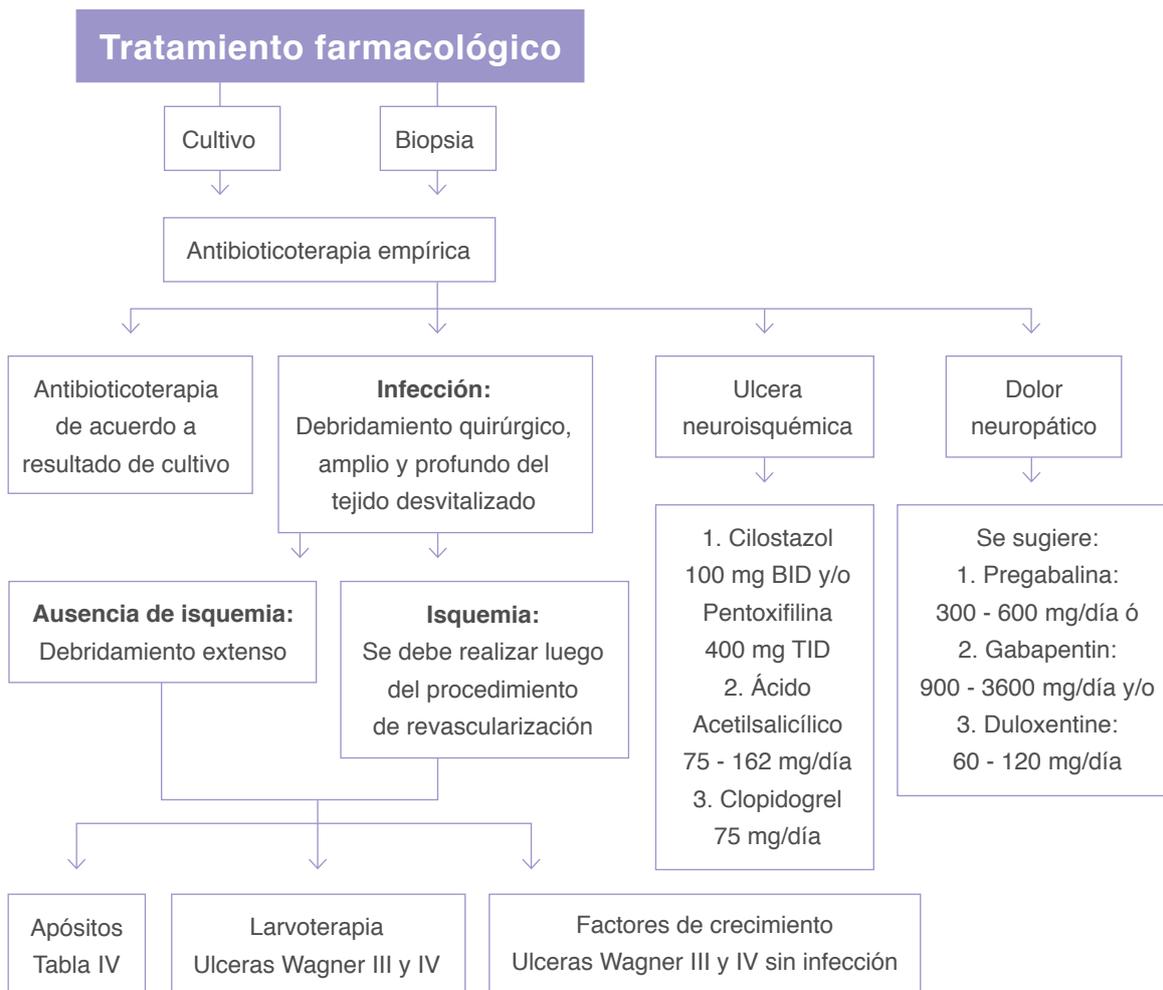


Figura 2
Tratamiento farmacológico y local del pie diabético

■ Quirúrgico

La cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento de las infecciones profundas de los tejidos blandos; no solo es un elemento diagnóstico clínico y microbiológico sino también una parte esencial del tratamiento¹⁹. Para el tratamiento quirúrgico del pie existen cuatro tipos de intervenciones:

- Electivas: tratamiento de deformidad dolorosa con neuropatía.
- Profiláctica: reducir riesgo de ulceración en pacientes con neuropatía sin herida abierta.
- Curativa: para ayudar en la cicatrización de una herida abierta.
- Emergente: para limitar la progresión de una infección aguda³.

La cirugía electiva tiene por objetivo aliviar el dolor asociado a deformidades del pie como dedos en martillo, hallux valgus, espolones óseos y en pacientes sin neuropatía sensorial periférica; incluyen la artrodesis en la parte posterior del pie y tobillo así como alargamiento del tendón de Aquiles.

La cirugía profiláctica implica la corrección de un tendón subyacente, hueso o deformidad de la articulación. La cirugía curativa va dirigida a osteotomías parciales en caso de osteomielitis o resección de articulaciones como una alternativa de amputación parcial; estas incluyen exostectomías (resección de tejido óseo parcial como cabeza de metatarsianos), artroplastia digital, sesamoidectomía, resección de varios metatarsianos o calcaneotomía parcial. Estas técnicas quirúrgicas pueden ir asociadas a injerto de colgajos para acelerar la cicatrización de heridas. Por último, la cirugía emergente incluye amputaciones amplias (transmetatarsiana, amputación de Chopart y Lisfranc, amputación de Syme, transtibial y transfemoral) y se realiza para detener la progresión de la infección, remover tejido ulcerado y necrótico y crear una extremidad lo más funcional posible^{12,16,42}.

En nuestra unidad, se realizan cirugías curativas menores en asociación a tratamiento local de las heridas y uso del factor de crecimiento; en caso de pacientes con necrosis extensas de tejido o infecciones severas (Wagner V) se refieren a hospitalización y manejo en conjunto con los servicios de Medicina Interna, Cirugía Cardiovascular y Traumatología ante la necesidad de uso de antibióticos por vía parenteral así como tratamiento quirúrgico amplio.

La selección del nivel de amputación debe incorporar los siguientes objetivos:

- Creación de un muñón distal que sea fácilmente alojado en una prótesis, calzado modificado o cualquier otro aparato ortopédico.
- Creación de un muñón distal con escasa presión exógena y con ello evitar dehiscencias de sutura.
- Realizar una cirugía lo más distal posible que permita la curación primaria con un potencial de cicatrización razonable¹⁶.

Referencias bibliográficas

1. Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl 1):S31-33.
2. Bonilla E, Planell E, Hidalgo S, Lázaro JL, Martínez L, Mosquera A, Novel V, Padrós C. Guía de protocolos de pie diabético. Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos. 1ra. Edición. Madrid; 2011.
3. Castro G, Liceaga G, Arrijoja A, Calleja JM, Espejel A, Flores J, García T, Hernández S, López GE, Martínez JF, Nettel FJ, Romero CR, Rosas J, Wachter NH, Cote L, Guzmán RM, Bladinieres E, Márquez G, Alvarez ER. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. *Med Int Mex* 2009;25:481-526.
4. Blanes JI; Representatives of Spanish Society of Surgeons (ACS); Representatives of Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery (SEACV); Representatives of Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES); Spanish Internal Medicine Society (SEMI); Representatives of Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC); Representatives of Spanish Society of Chemotherapy (SEQ). Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:233-262.
5. 5° International Consensus On The Diabetic Foot And Practical Guidelines On The Management And Prevention Of The Diabetic Foot. IDF; 2007.
6. Boulton A, Cavanagh PR, Rayman G. Pie diabético. Manual Moderno. México 2007.
7. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21:855-859.
8. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:885-910.
9. Giurini JM, Lyons TE. Diabetic foot complications: diagnosis and management. In *J Low Extrem Wounds* 2005;4:171-182.
10. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. *Am Fam Physician* 2002;66:1655-1662.
11. Martínez-De Jesús FR. A Checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcer. In *J Low Extrem Wounds* 2010;9:74-83.
12. Antonucci R, Braver D, Giraudo S, Santillán C, Sosa A, Waitman J, Sáenz L, Ruiz E, Garelli G, Levi O'Hara G, Schiappacasse C, Calvagno M, Varela M. Recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético. Sociedad Argentina de Diabetes 2009.
13. Bruges J, Márquez G, Macedo G, Ramos F, Valero K, Calvagno M, Schinca N, Gayoso R, Jubiz Y, Rivas Y. Guías ALAD de pie diabético 2010;VOL. XVIII(Nº2):73-86.
14. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Venezuela 2003.
15. Department of Health Western Australia. High Risk Foot Model of Care. Perth: Health Networks Branch, Department of Health, Western Australia; 2010.
16. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR, Landsman AS, Lavery LA, Moore JC, Schuberth JM, Wukich DK, Andersen C, Vanore JV; American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline. *J Foot Ankle Surg* 2006;45: S1-66.
17. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic

- Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1239-1312.
18. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 (Suppl 1):225-231.
 19. Asociación Española de Cirujanos (AEC); Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV); Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:77-92.
 20. Hirsch A, Haskal Z, Hertzner N, Bakal C, Creager M, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-e654.
 21. Hiatt WR. Medical treatment arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1621.
 22. Ratiff C, Rodeheaver G. Correlation of semiquantitative swab cultures to quantitative swab cultures from chronic wounds. *Wounds* 2002;14:329-333.
 23. Beltrán C, Fernández A, Giglio S, Biagini L, Morales R, Pérez J, Aburto I. Tratamiento de la infección en el pie diabético. *Rev Chil Infectol* 2001;18:212-223.
 24. Dinh T, Snyder G, Veves A. Current techniques to detect foot infection in the diabetic patient. *Int J Low Extrem Wounds* 2010 Mar;9:24-30.
 25. Fleischer AE, Didky AA, Wood JB, Burn SE, Wrobel JS, Armstrong DG. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 2009;48:39-46.
 26. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157-162.
 27. Barberán J. Diabetic foot infections: the importance of bacterial resistance. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2009;27:315-316.
 28. Scimeca C, Bharara M, Fisher T, Kimbriel H, Mills J, Armstrong DG. An update on pharmacological interventions for diabetic foot ulcers. *Foot Ankle Spec* 2010;3:285-302.
 29. Aragón-Sánchez J. Treatment of diabetic foot osteomyelitis: A surgical critique. In *J Low Extrem Wounds* 2010;9:37-59.
 30. Winston A, Miller J. Treatment of onychomycosis in diabetic patients. *Clinical Diabetes* 2006;24(4):160-166.

31. O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Makar RR, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in diabetic patient with peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg* 2009;43:132-143.
32. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, Büller HR. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifyline or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Inter Med* 1999;159:337-345.
33. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-1765.
34. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-63.
35. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999;22:1296-1301.
36. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-Lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29:2365-2370.
37. Bevilacqua N, Rogers LC, Armstrong DG. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(Suppl1):S81-83.
38. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003;11:1-28.
39. Fernández-Montequín JI, Santiesteban L. ¿Puede el heberprot-p cambiar conceptos quirúrgicos en el pie diabético?. *Biotechnol Apl* 2010;27:159-164.
40. Gil MR, López-Mola E, Álvarez H, Hernández A, Pérez C, Yera I, Padrón L, Llanes JA, Silva R, Abrahantes MC, Baldomero J, del Río A, Ibarrollín R, Herrera L. Experiences in the nationwide program for the integral care of the patient with diabetic foot ulcer using Heberprot-P. *Biotechnol Apl* 2010;27:147-150.
41. Hernández Rivero MJ, Llanes Barrios JA, Acosta Lopera DS. Heberprot-P, una terapia eficaz en la prevención de la amputación en el pie diabético. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* 2009;10:3-11.
42. Capobianco CM, Stapleton JJ, Zgonis T. Surgical management of diabetic foot and ankle infections. *Foot Ankle Spec* 2010;3:223-230.

TEMA 9

Cirugía bariátrica en el paciente obeso

M. Lima, J. Zerpa, Y. Guerrero, Y. Zerpa, M. Guillén, J. Rivera.

137	■	Introducción
138	■	Beneficios
139	■	Indicaciones
139	■	Contraindicaciones
140	■	Tipos de procedimientos quirúrgicos
140	■	Selección del paciente y del tipo de procedimiento
140	■	Manejo preoperatorio de pacientes candidatos
141	■	Manejo postoperatorio
141	■	Postoperatorio inmediato
142	■	Seguimiento a largo plazo
144	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La obesidad constituye una enfermedad crónica caracterizada por acumulación excesiva de grasa en el organismo y se asocia a una amplia gama de alteraciones metabólicas que conllevan a una mayor morbilidad y mortalidad¹. La prevalencia de esta patología se ha incrementado de forma significativa en la última década, siendo considerada una epidemia global que afecta sin distinción tanto a los países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo. Actualmente se estima que más de 1,4 billones de adultos tienen sobrepeso y de ellos 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres son obesos, lo cual constituye un grave problema de salud pública dado su íntima relación con patologías como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia, que ya sea de forma individual o en conjunto confieren al individuo un mayor riesgo cardiovascular^{2,3}.

La obesidad es heterogénea en su origen, pero al final resulta de un desbalance entre la energía ingerida y la consumida en los procesos metabólicos. En este fenómeno intervienen numerosas biomoléculas en un entramado metabólico que implica no solo al tejido adiposo sino a la generalidad de los tejidos, de tal modo que la obesidad surge cuando el sistema de ajuste del peso no puede hacer frente a la sobrecarga energética; hecho que destaca la influencia de los hábitos alimentarios y el sedentarismo en la génesis de esta condición^{4,5}.

En el abordaje de la obesidad es necesario tener en cuenta la multitud de factores que concurren para el desarrollo de esta enfermedad. De todas las medidas posibles, los cambios en estilos de vida que comprenden una dieta balanceada y equilibrada, así como actividad física regular siguen siendo la piedra angular en la prevención y tratamiento de la obesidad; sin embargo, estas intervenciones no son efectivas en todos los pacientes, lo cual ha generado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas como la cirugía bariátrica, tendientes a lograr una más rápida y efectiva disminución del peso corporal⁶.

El término cirugía bariátrica deriva del griego "baros" que significa peso, y se define como un conjunto de procedimientos quirúrgicos diseñados para lograr una pérdida significativa de peso corporal³. Además, esta modalidad terapéutica se asocia con beneficios considerables en comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia y la apnea obstructiva del sueño, por lo que en los últimos años se ha decidido acuñar el término cirugía metabólica a fin de englobar los múltiples beneficios derivados de esta opción terapéutica^{3,6,7}.

■ Beneficios

La pérdida de peso constituye el objetivo primario de los procedimientos de cirugía bariátrica. En un meta-análisis de 136 estudios que incluyó un total de 22.094 pacientes, la pérdida de peso promedio fue de 70,1% y 61,6% posterior al procedimiento de derivación biliar pancreática y bypass gástrico respectivamente⁸. Además, en el año 2006 el estudio sueco de sujetos obesos demostró una reducción significativa de la mortalidad al cabo de 10 años en pacientes operados en comparación con aquellos tratados de forma convencional⁹. De igual forma, en el estado de Washington se encontró una mortalidad a 15 años de 11,3% en sujetos sometidos a cirugía bariátrica y de 16,3% en sujetos obesos no operados¹⁰. Un hallazgo común en ambos estudios fue una mortalidad perioperatoria relativamente baja.

Las comorbilidades asociadas a la obesidad también presentan una mejoría importante posterior a la cirugía. En el estudio sueco de sujetos obesos se observó una reducción significativa en la incidencia de hipertrigliceridemia de 27% a 17% después de 10 años⁹. Asimismo, la incidencia de diabetes mellitus se redujo de 24% a 7% en el mismo período de tiempo⁹. Más aún, en sujetos obesos que ya presentan diabetes mellitus tipo 2 se ha observado una alta tasa de remisión de la enfermedad, lo cual sugiere que el tratamiento quirúrgico representa una opción válida y efectiva a largo plazo en este grupo de pacientes^{8,11,12}.

Por su parte, el efecto de la cirugía bariátrica en la hipertensión arterial es complejo y a menudo controversial, ya que se ha descrito una reducción de las cifras tensionales a los 5 años del procedimiento con un aumento a los 10 años, probablemente asociado en algunos pacientes a la nueva ganancia de peso observada con los procedimientos restrictivos de cirugía bariátrica⁹.

■ Indicaciones

La cirugía bariátrica está indicada en pacientes con edades comprendidas entre 18 y 60 años que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios¹³:

- Índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 Kg/m².
- IMC entre 35 - 40 Kg/m² con comorbilidades susceptibles a mejorar con la intervención quirúrgica, tales como desórdenes metabólicos, enfermedades cardiorespiratorias, patologías articulares y alteraciones psicosociales.
- Debe considerarse en pacientes que no logran perder peso o mantener una pérdida de peso significativa a largo plazo a pesar del uso de tratamiento convencional (cambios en estilos de vida y/o tratamiento farmacológico).

En adolescentes la cirugía bariátrica debe ser considerada si el paciente cumple con los siguientes criterios¹³:

- IMC ≥ 40 Kg/m² (o por encima del percentil 97 para su edad) y al menos una comorbilidad.
- Presenta una adecuada maduración esquelética y desarrollo puberal.
- Muestra compromiso y responsabilidad en la evaluación psicológica antes de la cirugía.
- Estar dispuesto a participar en programas de seguimiento multidisciplinarios después de la cirugía.
- Tener acceso a un centro especializado que cuente con un equipo multidisciplinario con entrenamiento en este tipo de cirugías y en este grupo etáreo.

En personas de edad avanzada (> 60 años) la cirugía bariátrica tiene como objetivo primario mejorar la calidad de vida, y solo debe ser considerada si el beneficio de la misma excede los riesgos potenciales inherentes tanto al acto quirúrgico como a la edad del paciente^{13,14}.

■ Contraindicaciones

La cirugía bariátrica está contraindicada en las siguientes situaciones¹³:

- Ausencia de un período identificable de tratamiento médico.
- Pacientes que no están dispuestos a participar en un seguimiento médico prolongado.
- Sujetos con desórdenes psiquiátricos tales como depresión severa y trastornos de personalidad y/o trastornos de la conducta alimentaria.

- Abuso de alcohol y/o drogadicción.
- Pacientes con enfermedades graves que amenazan la vida a corto plazo.

■ Tipos de procedimientos quirúrgicos

La cirugía bariátrica comprende procedimientos restrictivos y mal absorbivos. Hay cuatro tipos de procedimientos generalmente usados: a) Banda gástrica ajustable, b) Bypass gástrico en Y de Roux, c) Gastrectomía vertical en banda y d) Derivación bilio-pancreática (Figura 1). Cada uno de estos procedimientos, a su vez, puede ser realizado mediante laparoscopia o a cielo abierto¹⁵.

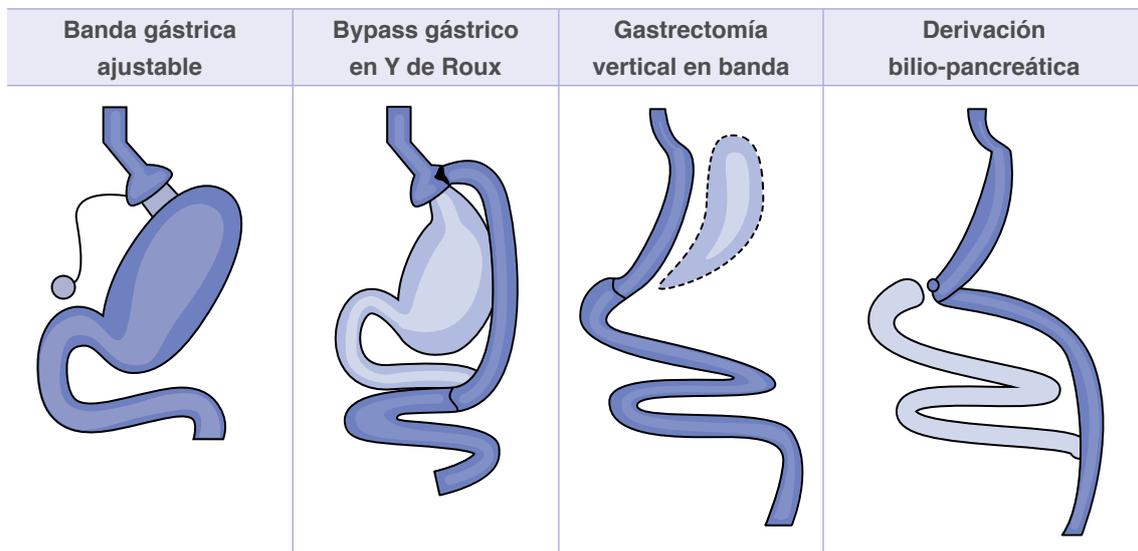


Figura 1
Diagrama de opciones quirúrgicas. Walter Pories
Tomado de referencia 15

■ Selección del paciente y del tipo de procedimiento

La selección del paciente debe estar basada en los criterios anteriormente señalados. En cuanto al tipo de procedimiento a elegir, dependerá de los objetivos individualizados de la terapia (control de peso y/o control metabólico, experiencia del cirujano, preferencias del paciente y estratificación del riesgo).

■ Manejo preoperatorio de pacientes candidatos¹⁶

- Historia clínica y examen físico: comorbilidades relacionadas con obesidad, peso, IMC.
- Laboratorio de rutina: glucosa en ayunas, lípidos, función hepática y renal.

- Screening de nutrientes: estudios de hierro, vitamina B12, ácido fólico y 25-(OH) vitamina D (vitaminas A y E opcionales). Considerar pruebas más extensas en pacientes sometidos a procedimientos mal absortivos, basados en síntomas y riesgos.
- Evaluación cardiopulmonar: con estudio para apnea del sueño, electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, ecocardiografía si se sospecha enfermedad cardíaca o hipertensión pulmonar, evaluación de trombosis venosa profunda si está clínicamente indicado.
- Evaluación gastrointestinal: despistaje para *H. pylori* en áreas de alta prevalencia, evaluación de la vesícula biliar y endoscopia digestiva superior si está clínicamente indicado.
- Evaluación endocrinológica: HbA1c en pacientes diabéticos, TSH en presencia de síntomas o aumento del riesgo de enfermedad tiroidea, andrógenos en la mujer si se sospecha síndrome de ovario poliquístico y/o hiperandrogenismo (testosterona total y biodisponible, DHEA - Sulfato y androstenediona), descartar síndrome de Cushing en caso de sospecha (prueba rápida de supresión con 1 mg de dexametasona a media noche, cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol salival 11 p.m).
- Evaluación clínica nutricional.
- Evaluación psicológica.
- Documentar la necesidad médica de realizar la cirugía bariátrica.
- Consentimiento informado.
- Mantener los esfuerzos tendientes a perder peso durante el preoperatorio.
- Optimizar control glucémico¹⁶.

■ Manejo postoperatorio

■ Postoperatorio inmediato

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados durante las primeras 24 horas para vigilar la aparición de potenciales complicaciones, manteniendo un estado de hidratación adecuado. Indicar profilaxis para trombosis venosa profunda, realizar toilet pulmonar, evaluar el control glucémico y de electrolíticos.

Un programa de alimentación basado en líquidos bajos en azúcares puede, usualmente ser iniciado dentro de las 24 horas de cualquiera de los tipos de procedimientos quirúrgicos. La progresión de alimentos en el postoperatorio debe estar basada en el tipo de intervención realizada (Tabla I)¹⁷.

TABLA I. Progresión en la textura de alimentos en el postoperatorio de cirugía bariátrica

Progresión textura	AGB	SG	RYGB
Líquidos	1 - 2 semanas	1 - 2 semanas	1 - 2 semanas
Purés	2 - 4 semanas	2 - 4 semanas	2 - 4 semanas
Sólidos blandos	3 - 4 semanas	4 - 6 semanas	4 - 6 semanas
Sólidos normales	4 - 5 semanas	6 - 8 semanas	6 - 8 semanas

AGB: Banda gástrica ajustable; SG: Gastrectomía en manga; RYGB: Bypass gástrico en Y de Roux
Tomado de la referencia 17

■ Seguimiento a largo plazo

Todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica deben ser seguidos a lo largo de su vida, teniendo en cuenta algunas consideraciones especiales, tales como: evaluación del progreso en la pérdida de peso, ajuste de dosis de medicamentos, educación nutricional para mantener hábitos de vida saludables, incentivar la adherencia a la actividad física, evaluar la necesidad de grupos de apoyo y la necesidad eventual de realizar cirugía estética¹⁵.

Por último, los pacientes deben recibir suplementos de vitaminas y minerales y los niveles séricos de estos elementos deben ser investigados periódicamente a lo largo de todo el seguimiento, así como también evaluación periódica de la masa ósea y de la composición corporal (Tabla II)¹⁵.

TABLA II. Esquema monitoreo bioquímico en el seguimiento de pacientes postcirugía bariátrica

	Pre	1 mes	3 m	6 m	12 m	18 m	24 m	Anual
Hematología	x	x	x	x	x	x	x	x
TGO/TGP	x	x	x	x	x	x	x	x
Glucemia	x	x	x	x	x	x	x	x
Creatinina	x	x	x	x	x	x	x	x
Electrolitos	x	x	x	x	x	x	x	x
Hierro/Ferritina	x			x	x	x	x	x
Vitamina B12	x			x	x	x	x	x
Ácido fólico	x			x	x	x	x	x
Calcio	x			x	x	x	x	x
PTH	x			x	x	x	x	x
25-Vit D	x			x	x	x	x	x
Albúmina	x			x	x	x	x	x
Vitamina A	x						*	*
Zinc	x				*		*	*
DMO/CC	x				x		x	x
Vitamina B1	x		*	*	*	*	*	*

DMO: Densitometría ósea / CC: Composición Corporal. * Opcionales según necesidad
Tomado de la referencia 15

La frecuencia del seguimiento dependerá del procedimiento bariátrico realizado y de la severidad de las co-morbilidades. Un monitoreo metabólico y nutricional estricto es mandatorio después de todos estos procedimientos ya que la pérdida de la anatomía normal del sistema digestivo compromete la superficie de absorción de varios micronutrientes, poniendo al paciente en riesgo de desarrollar complicaciones médicas a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
2. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. September 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
3. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 628-642.
4. Flatt JP. Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes Metab Rev* 1998; 4: 571-581.
5. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-597.
6. Kral JG, Näslund E. Surgical treatment of obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 574-583.
7. Rubino F, Rizzo SL, del Genio F, Mazumdar M, McGraw TE. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 102-109.
8. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
9. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
10. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 543-551.
11. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1567-1576.
12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1577-1585.
13. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, Greve JW, Horber F, Mathus-Vliegen E, Scopinaro N, Steffen R, Tsigos C, Weiner R, Widhalm K. Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 569-577.
14. Patterson EJ, Urbach DR, Swanström LL. A comparison of diet and exercise therapy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbid obesity: a decision analysis model. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 379-384.
15. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4823-4843.
16. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; 19: 337-372.
17. Shannon C, Gervasoni A, Williams T. The bariatric surgery patient. Nutrition considerations. *Aust Fam Physician* 2013; 42 (8): 547-552.

Capítulo III

Glándula suprarrenal

TEMA 10.
Insuficiencia adrenal

TEMA 11.
Síndrome de Cushing

TEMA 12.
Hiperplasia suprarrenal congénita

TEMA 10

Insuficiencia adrenal

M. Aguirre, M. Luna, Y. Reyes, R. Gómez, I. Benítez.

- 147 ■ Introducción
- 147 ■ Etiología
- 147 ■ Insuficiencia adrenal primaria
- 148 ■ Insuficiencia adrenal secundaria
- 149 ■ Manifestaciones clínicas
- 151 ■ Diagnóstico
- 153 ■ Tratamiento
- 156 ■ Insuficiencia adrenal en situaciones especiales
- 156 ■ Insuficiencia adrenal en pacientes críticamente enfermos
- 156 ■ Insuficiencia adrenal en embarazos
- 157 ■ Insuficiencia adrenal y cirugía
- 157 ■ Insuficiencia adrenal aguda
- 157 ■ Etiología
- 158 ■ Clínica
- 158 ■ Manejo
- 160 ■ Referencias bibliográficas

Introducción

La Insuficiencia Adrenal (IA) es una patología ocasionada por la disminución en la secreción de hormonas esteroideas por parte de la corteza adrenal, caracterizada por el déficit predominante de glucocorticoides. La IA puede ser clasificada en primaria o secundaria dependiendo de donde se localice el defecto, y ambas formas pueden presentarse de manera aguda o crónica¹.

La IA primaria tiene su origen en procesos que afectan la corteza adrenal o fármacos que bloquean la síntesis de cortisol, su prevalencia es de 9,3 - 14 casos por 100.000 habitantes, y la incidencia es de 4,7 - 6,2 casos por millón de habitantes al año^{2,3}. Por su parte, la IA secundaria es debida a condiciones que reducen la secreción hipofisaria de hormona corticotrópica (ACTH) o de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), siendo esta última clasificada por algunos autores como terciaria; su prevalencia es estimada en 150 a 280 casos por millón de habitantes^{3,4}.

Etiología

■ Insuficiencia adrenal primaria

La causa más frecuente de IA primaria en países industrializados es la adrenalitis autoinmune, que constituye un 80 a 90% de los casos. En un 40% puede presentarse de forma aislada con predominio del sexo masculino y en el 60% restante formar parte de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA) con una mayor incidencia en el sexo femenino^{3,5}. En países no industrializados la tuberculosis permanece como la principal causa de IA primaria, representando en países industrializados solo alrededor del 5%^{5,6}. Así mismo, la IA es una complicación bien conocida de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) tanto en etapas tempranas como tardías y puede deberse a lesión directa ocasionada por el virus, infecciones oportunistas, neoplasias y anormalidades de citoquinas relacionadas con esta enfermedad⁷.

En hombres jóvenes, la Adrenoleucodistrofia o la Adrenomieloneuropatía (forma menos severa) debe ser considerada. Esta es una patología secundaria a una mutación en el gen ABCD1 con un patrón de herencia recesivo ligado al X, caracterizada por defectos en la oxidación peroxisomal de los ácidos grasos de cadena larga (> 24 carbonos) con acumulación de los mismos en la glándula adrenal y sistema nervioso central^{4,8}. La IA primaria congénita o neonatal constituye solo un 1% de los casos³ (Tabla I).

TABLA I. Causas más frecuentes de insuficiencia adrenal	
Insuficiencia adrenal primaria	Insuficiencia adrenal secundaria
Adrenalitis autoinmune (80 - 90% en los países desarrollados)	Tumores hipofisarios u otros tumores de la región hipotálamo hipofisaria. Insuficiencia adrenal secundaria como consecuencia del crecimiento tumoral o tratamiento (cirugía, radiación)
Adrenalitis Infecciosa TBC, micosis, SIDA	Hipofisitis Linfocítica Aislada o como parte de un síndrome poliglandular autoinmune
Congénitas: Adrenoleucodistrofias, hiperplasia adrenal congénita (déficit de 21 hidroxilasa, déficit de 11 β hidroxilasa, déficit de 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa o deficiencia de 17 α hidroxilasa)	Exceso de glucocorticoide previo Suspensión abrupta de glucocorticoides en Síndrome de Cushing adrenal o farmacoterapia con glucocorticoides por tiempo prolongado
Adrenalectomía bilateral	Apoplejía hipofisaria / Síndrome de Sheehan
Infiltración tumoral	Infiltración hipofisaria Tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, hemocromatosis
Insuficiencia adrenal inducida por drogas: Tratamiento con mitotano, etomidato, ketoconazol, aminoglutetimida	
Hemorragia adrenal bilateral	Traumatismo craneal

Adaptado de referencia 1

■ Insuficiencia adrenal secundaria

La causa más común de IA secundaria es la suspensión brusca del tratamiento con glucocorticoides, luego que este ha sido administrado por un período prolongado⁴. La administración exógena y prolongada de glucocorticoides induce atrofia de las células corticotropas, no obstante, la susceptibilidad a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) presenta una gran variabilidad interindividual^{3,9}. Es importante destacar que no solo la administración oral de

glucocorticoides, sino también, intramuscular, intraarticular, tópica e incluso inhalada pueden desencadenar una supresión significativa del eje HHA^{4,10,11}.

La presencia de tumores de la región hipotálamo-pituitaria (adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, entre otros) así como las opciones terapéuticas disponibles para los mismos (cirugía y radiación) pueden generar IA secundaria³. En la mayoría de estos pacientes otros ejes hormonales se encuentran afectados. En muy pocos casos se puede presentar una deficiencia aislada de ACTH que probablemente sea de origen autoinmune o debida a defectos enzimáticos en el procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC)^{12,13}. Finalmente una variedad de patologías de origen autoinmune, infiltrativas, infecciosas, entre otras, pueden desencadenar una IA secundaria^{1,4} (Tabla I).

■ Manifestaciones clínicas

La mayoría de los síntomas y signos de la deficiencia de cortisol son inespecíficos y tienen una evolución insidiosa presentándose la sintomatología hasta 1 año antes del diagnóstico en el 50% de los pacientes³. Los síntomas por orden de frecuencia incluyen fatiga, cansancio, debilidad, anorexia, náuseas, dolor abdominal, mialgias y artralgias. Los signos principales son pérdida de peso, hiperpigmentación, hipotensión, vitíligo^{14,15} (Tabla II).

La clínica de la IA primaria y secundaria es similar, no obstante, ciertos elementos pueden sugerir el origen de la afectación (Tabla III). La hiperpigmentación de piel y mucosas constituye el signo más característico de la IA primaria. Es debida a la estimulación de los melanocitos por péptidos derivados de la POMC como la MSH. Afecta a áreas expuestas al sol y a la fricción como la cabeza, el cuello y las manos, así como a pliegues articulares, entre otros^{14,15}. La hipotensión es secundaria a deshidratación, hipovolemia y a la disminución en la sensibilidad a las catecolaminas debido a la ausencia asociada de mineralocorticoides y glucocorticoides por lo que constituye un signo típico de la IA primaria^{3,16}. En mujeres la disminución del deseo sexual, la pérdida del vello axilar y pubiano son atribuibles al déficit de andrógenos adrenales³.

Entre las alteraciones bioquímicas se puede observar hiponatremia, hiperkalemia, hipercalcemia e hipoglucemia de ayuno. Asimismo es posible observar, linfocitosis, eosinofilia, e incremento en las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina^{14,15}.

TABLA II. Características clínicas de la insuficiencia adrenal

Características	Frecuencia %
Síntomas	
Debilidad, cansancio, fatiga	100
Anorexia	100
Síntomas gastrointestinales:	92
Náuseas	86
Vómitos	75
Constipación	33
Dolor abdominal	31
Diarrea	16
Avidez por la sal	16
Dolor muscular o en articulaciones	13
Signos	
Pérdida de peso	100
Hiperpigmentación	94
Hipotensión (sistólica < 110 mmhg)	88 - 94
Vitíligo	10 - 20
Calcificación auricular	5
Hallazgos de laboratorio	
Alteraciones electrolíticas	92
Hiponatremia	88
Hiperkalemia	64
Hipercalcemia	6
Azoemia	55
Anemia	40
Eosinofilia	17

Adaptado de referencia 17

TABLA III. Datos clínico-analíticos diferenciales entre insuficiencia adrenal primaria y secundaria

	I. Adrenal primaria	I. Adrenal secundaria
Hiperpigmentación	Presente	Ausente
Hiperkalemia	Presente	Ausente
Hiponatremia	Presente	Presente/ausente
Acidosis metabólica	Si	No
Hipotensión	Si	Raro
Pérdida de vello axilar y pubiano	Si	No
Vitíligo	Puede ser	Raro
Alopecia	Puede ser	No, raro
Asociación con otras SPA	Si	No
Asociación de déficit de hormonas hipofisarias	No	Si
ACTH	Elevada	Baja

Adaptado de referencia 18

■ Diagnóstico

Una vez que se sospecha la IA, una serie de pruebas diagnósticas deben ser realizadas para la confirmación del déficit de cortisol (Figura 1). La prueba inicial consistirá en la medición de cortisol sérico y ACTH plasmática entre 6 y 8 a.m., lo que permite separar los pacientes saludables de aquellos con IA y asimismo, diferenciar los pacientes con IA primaria y secundaria^{3,4}.

Las concentraciones normales de cortisol oscilan entre 5 y 20 $\mu\text{g/dL}$. Un cortisol menor de 3 $\mu\text{g/dL}$ indica la presencia de IA y valores superiores a los 18 $\mu\text{g/dL}$ excluyen el diagnóstico. La determinación en conjunto de ACTH permite la distinción entre una IA primaria y secundaria; concentraciones superiores a los 100 pg/mL de ACTH son encontradas con frecuencia en individuos con IA primaria a diferencia de ACTH baja o inapropiadamente normal en relación a las concentraciones de cortisol, en casos de IA secundaria⁴.

En casos en los que exista una sospecha de IA y las determinaciones hormonales iniciales no aclaren el diagnóstico, se debe realizar una prueba corta de estimulación con corticotropina, la cual consiste en la administración intramuscular o intravenosa de 250 μg de 1-24 ACTH con determinación del cortisol sérico basal, a los 30 y a los 60 minutos. Concentraciones séricas de cortisol por encima de 18 $\mu\text{g/dL}$ (500 nm/L) descartan el diagnóstico^{19,20}.

Algunos autores han propuesto la prueba de estimulación con corticotropina a bajas dosis, con la administración de solo 1 μg de 1-24 ACTH sugiriendo que esta prueba puede ser más sensible que la prueba convencional con 250 μg de 1 - 24 ACTH, para reconocer formas más leves o sutiles de IA que con un estímulo suprafisiológico no pudieran ser detectadas^{21,22}. No obstante, otros investigadores discrepan de este argumento y sugieren que esta prueba debe seguir siendo validada, con la determinación de un punto de corte específico para el ensayo^{23,24}.

En pacientes con IA secundaria de reciente instauración (ejemplo; posterior a cirugía hipofisaria reciente) la prueba de estimulación con corticotropina puede presentar falsos negativos debido a que la atrofia adrenal no ha ocurrido aún, por lo que se requiere de la realización de pruebas dinámicas del eje HHA para establecer el diagnóstico de IA secundaria⁵. La prueba de hipoglucemia inducida

por insulina o prueba de tolerancia insulínica constituye el estándar de oro para el diagnóstico de IA secundaria, en especial cuando se sospecha de otros déficit hormonales pituitarios concomitantes, ya que la hipoglucemia causa una situación de estrés importante que activa rápidamente el eje HHA²⁵. La prueba consiste en la administración endovenosa de insulina cristalina a una dosis de 0,1 a 0,15 Uds/kg de peso hasta alcanzar una glucemia < 40 mg/dL en presencia de sintomatología, con medición del cortisol a los - 30, 0, 15, 30 y 60 minutos después de la administración de la insulina. Un pico de cortisol mayor a 18 µg/dL (500 nm/L) indica un eje HHA intacto^{3,25}. Dicha prueba se encuentra contraindicada en casos de convulsiones o enfermedad cardiovascular (ECV). Otras pruebas diagnósticas como la realizada con metirapona, son poco usadas en la actualidad^{25,26}.

Es importante destacar que ninguna prueba es capaz de clasificar adecuadamente todos los pacientes. La IA secundaria leve puede constituir un falso negativo y un paciente saludable puede no alcanzar el punto de corte de cortisol por un pequeño margen y constituir un falso positivo, por lo que el juicio clínico del médico debe prevalecer³. En el caso de pacientes pediátricos se cumple el mismo protocolo diagnóstico.

Una vez realizado el diagnóstico sindromático es importante definir la causa desencadenante con el propósito de reconocer patologías que puedan ser tratadas (ejemplo; TBC, VIH, entre otros).

En el caso de adrenalitis autoinmune, el diagnóstico es bastante probable si se presentan otras patologías autoinmunes asociadas³. En instituciones donde se disponga del ensayo, autoanticuerpos contra la corteza adrenal y en especial contra la enzima 21 hidroxilasa pueden encontrarse positivos hasta en 80% de los pacientes con adrenalitis autoinmune de inicio reciente, lo que constituye una herramienta de especial utilidad en los casos de IA primaria aislada sin historia familiar o personal de enfermedades autoinmunes²⁷. Si se sospecha de procesos infecciosos, infiltrativos o neoplásicos debe ser realizada una Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdominal. Por su parte, ante la sospecha de IA secundaria de origen desconocido, la realización de una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de la región hipotálamo hipofisaria es el método ideal para la identificación de lesiones ocupantes de espacio^{3,28}.

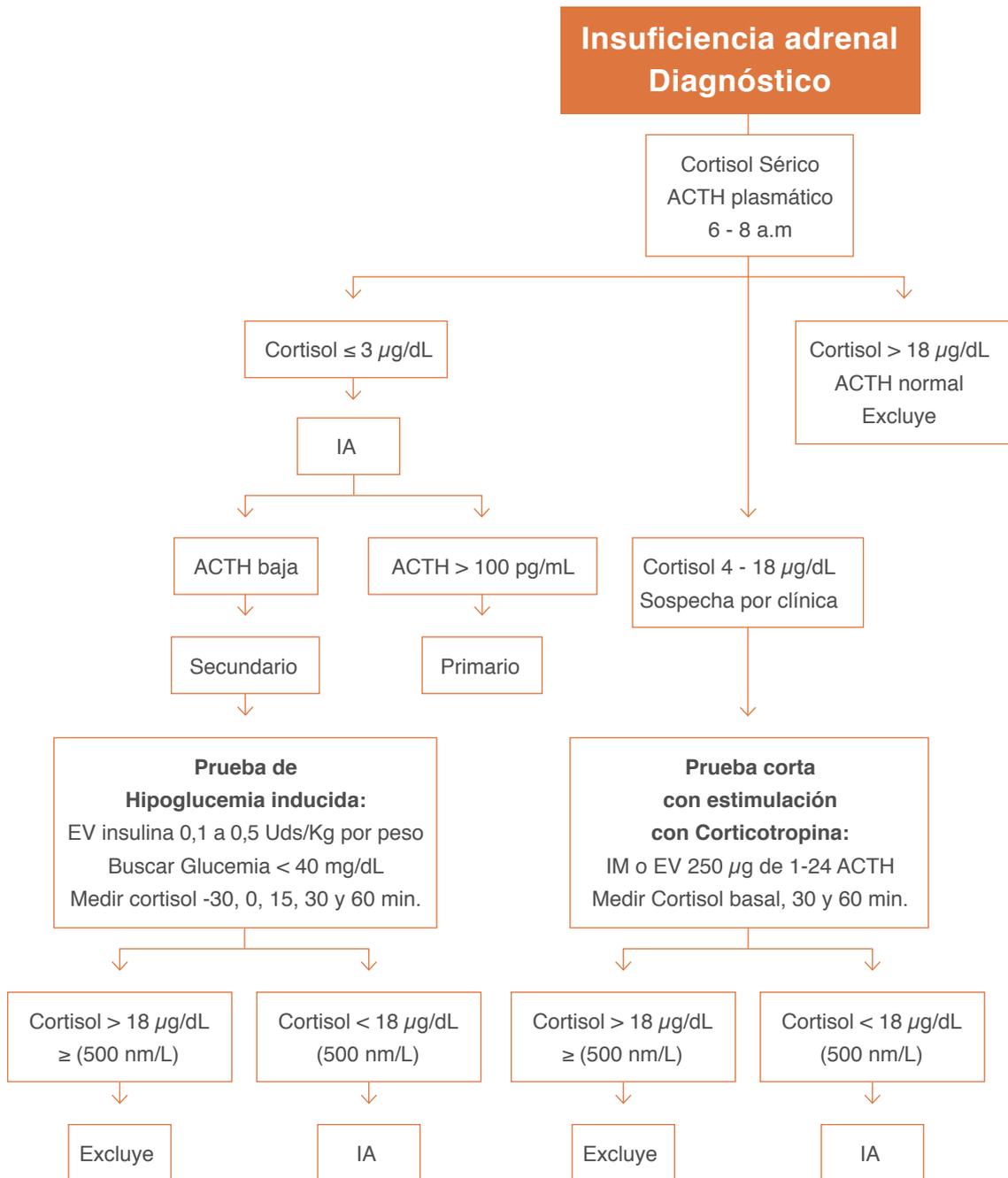


Figura 1
Diagnóstico de la insuficiencia adrenal

■ Tratamiento

El tratamiento de la IA en la mayoría de los casos es simplemente sustitutivo. Los objetivos de la terapia incluyen alcanzar una expectativa y calidad de vida adecuada, evitando los efectos adversos de la terapia de reemplazo hormonal²⁹. En condiciones fisiológicas, la secreción de cortisol presenta un ritmo circadiano, alcanzando un pico entre las 6:00 y 9:00 a.m y un nadir entre las 11:00 p.m y 2:00

a.m, con una tasa de producción diaria de cortisol de 5 a 10 mg/m² de superficie corporal, que puede incrementarse ante situaciones de estrés, por lo tanto, la terapia sustitutiva debe tratar de simular este patrón fisiológico³⁰.

En la práctica clínica diferentes glucocorticoides son prescritos como terapia de reemplazo (Tabla IV). Para la mayoría de los autores la hidrocortisona es el fármaco de elección por representar el glucocorticoide fisiológico³¹. La dosis diaria recomendada es de 15 a 25 mg reflejando la tasa de producción de un individuo sano, divididos en 2 ó 3 dosis, administrando la mitad o dos tercios de la dosis al despertar y la restante 6 a 7 horas posterior a la primera dosis. Publicaciones recientes postulan que el régimen de tres dosis diarias ofrece un mayor beneficio, no obstante, no existe hasta el momento suficiente evidencia para apoyar esta opinión^{32,33}. Debido a su vida media corta, el perfil de cortisol solo asemeja parcialmente al ritmo circadiano de los glucocorticoides, incluso al ser administrada 3 veces al día, ya que picos muy altos son seguidos por concentraciones muy bajas de cortisol previo a la siguiente dosis, relacionándose en pacientes con IA primaria con excursiones intermitentes de ACTH^{29,34}. En el caso de la población pediátrica el tratamiento sustitutivo consistirá en hidrocortisona 9 - 12 mg/m²SC³⁵.

Glucocorticoides como la prednisolona o la dexametasona constituyen alternativas terapéuticas a la hidrocortisona. A pesar de la opinión común de que los glucocorticoides de acción prolongada son inferiores y deberían ser evitados en IA, en casos específicos pudieran ser de gran utilidad³¹. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 la prednisolona ofrecería un beneficio adicional sobre la hidrocortisona, ya que gracias a su vida media prolongada evitaría la inducción recurrente de la gluconeogénesis con el subsecuente incremento de la glucosa observado con las múltiples dosis de hidrocortisona. Asimismo, en pacientes cuya hiperpigmentación no evidencia mejoría a pesar de dosis óptimas de hidrocortisona, la administración de glucocorticoides de acción prolongada pueden ofrecer una mejor cobertura durante la noche con corrección del cuadro^{29,30}.

Debe suministrarse la mínima dosis requerida para lograr la mejoría de los síntomas ya que la sobredosificación puede producir un síndrome de Cushing exógeno, con sus características típicas como obesidad a predominio central, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y osteopenia u osteoporosis³⁶. La resolución de los síntomas con normalización del ionograma son datos que indican la adecuación de la dosis. Existen preparaciones de es-

teroides de liberación prolongada o de liberación dual las cuales imitan la liberación fisiológica de cortisol mucho mejor que las preparaciones convencionales, pero no se encuentran disponibles en nuestro medio actualmente^{37,38}.

TABLA IV. Comparación de potencias, vida media y dosis equivalentes de los principales corticoides

Glucocorticoide	Potencia Glucocorticoide	Potencia Mineralocorticoide	Dosis Equivalente (mg)	Vida Media (min)
Acción corta 8 - 12 hrs				
Cortisol	0,8	0,8	25	80 - 120
Cortisona (inactiva)	1	1	20	80 - 120
Hidrocortisona*	0,8	0,8	25	80 - 120
Acción intermedia 12 - 36 hrs				
Prednisolona	4	0,25	5	120 - 200
Prednisona (inactiva)	4	0,25	5	130 - 300
Metilprednisolona	5	< 0,01	4	130 - 180
Deflazacort	5	< 0,01	4	130 - 180
Triamcinolona	5	0	4	120 - 180
Acción prolongada 12 - 36 hrs				
Betametasona	30 - 40	< 0,01	0,75	130 - 330
Dexametasona	25	< 0,01	0,6	150 - 270

Adaptado de referencia 39

En pacientes con IA primaria, cuando a pesar de dosis óptimas de hidrocortisona persistan síntomas como hipotensión u ortostatismo, se indicará tratamiento con mineralocorticoides ya que el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona también se encuentra afectado. Se emplea la Fludrocortisona (9 α -Fludrocortisona) a dosis de 0,05 a 0,2 mg día en una sola toma³. La fluorinación en posición 9 del anillo esteroideo le otorga selectividad sobre el receptor mineralocorticoide. Los signos clínicos como la presión arterial y la presencia de edema periférico, aunado a parámetros bioquímicos como concentraciones de electrolitos y actividad de renina plasmática son elementos utilizados para la vigilancia del tratamiento con fludrocortisona. Se considera que el reemplazo con mineralocorticoides es adecuado cuando la actividad de renina plasmática se encuentra en el límite superior del rango de referencia^{31,40}.

La sustitución de andrógenos adrenales es un tema que aún permanece controversial. Un reciente metanálisis donde se evaluaron los efectos de la terapia de reemplazo con Dehidroepiandrosterona (DHEA) reveló algunos beneficios sobre la calidad de vida en general, sin embargo, la evidencia global al momento no

apoya el uso rutinario de DHEA en IA primaria⁴¹. La administración de DHEA (12,5 a 50 mg/día) pudiera ser beneficiosa en pacientes seleccionados (principalmente mujeres) con IA primaria en presencia de síntomas relacionados con la deficiencia de andrógenos como disminución del deseo sexual, piel seca o síntomas depresivos⁴².

■ Insuficiencia adrenal en situaciones especiales

■ Insuficiencia adrenal en pacientes críticamente enfermos

Pacientes críticamente enfermos presentan una activación del eje HHA con incremento en las concentraciones de ACTH y por consiguiente de cortisol, constituyendo un componente adaptativo al estrés y que contribuye al mantenimiento de la homeostasis⁴³. Aunque la IA era considerada un raro diagnóstico en unidades de cuidados intensivos, se ha observado un incremento en su frecuencia en pacientes que presentan shock séptico, trauma, quemadura, insuficiencia hepática, infección por VIH, neumonía severa adquirida en la comunidad, entre otros; no obstante el manejo y tratamiento de estos pacientes permanece controversial^{44,45}.

El Colegio Americano de Medicina Crítica publicó un reciente consenso⁴⁶ al respecto de esta condición. Proponen como criterio diagnóstico de IA en esta población un delta de cortisol (posterior a la administración de 250 μg de 1 - 24 ACTH) $< 9 \mu\text{g/dL}$ o un cortisol total al azar $< 10 \mu\text{g/dL}$. La hidrocortisona debe ser considerada como estrategia terapéutica en pacientes con shock séptico en especial aquellos que responden pobremente a la resucitación con fluidos o a la administración de aminas vasoactivas, así, como en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. En los pacientes seleccionados se recomienda la administración de hidrocortisona endovenosa en una dosis de 200 mg/día dividida en 4 dosis o suministrada como una infusión continua a razón de 10 mg/hora (240 mg/día)^{3,46}.

■ Insuficiencia adrenal en embarazo

La identificación de la IA en el embarazo constituye un reto diagnóstico ya que síntomas como náuseas, vómitos o hiperpigmentación pueden ser atribuidos erróneamente al embarazo. Durante el embarazo se produce un incremento en la globulina de unión al cortisol (CBG) inducido por los estrógenos, con un incremento en el cortisol total sérico^{30,47}. Así mismo, se evidencia un incremento progresivo en las concentraciones de cortisol libre^{48,49}. La necesidad de aumentar la dosis sustitutiva de hidrocortisona en el último trimestre es controversial.

No obstante, se recomienda un seguimiento cercano durante el embarazo con incremento de hasta un 50% de la terapia con glucocorticoides en el último trimestre. Los requerimientos periparto pueden asemejar los necesarios para una cirugía mayor por lo que se recomienda la indicación de 100 a 200 mg al día, comenzando con el inicio del parto y continuando 48 horas después, seguido de una reducción progresiva rápida^{3,47}. Las concentraciones de progesterona sérica incrementan significativamente durante el embarazo ejerciendo un efecto antiminerlocorticoide por lo que la dosis de fludrocortisona debe ser ajustada en base a la clínica y los parámetros de laboratorio³⁰.

■ Insuficiencia adrenal y cirugía

En personas normales, situaciones de estrés como tratamientos quirúrgicos, promueven un incremento en la secreción de cortisol que no puede ser alcanzado en pacientes con IA. Por esto, es necesario el ajuste de la terapia de reemplazo en el perioperatorio⁵⁰. Procedimientos quirúrgicos superficiales y bajo anestesia local, como procedimientos odontológicos o biopsia de piel, no requieren suplementación extra. Un estrés quirúrgico moderado, como en los casos de colecistectomías convencionales o hemicolectomía requiere de 50 a 75 mg al día de hidrocortisona por vía endovenosa en el día del procedimiento, y luego un descenso rápido a la dosis habitual en 48 horas. En casos de cirugía mayor, como cirugía endotorácica, los pacientes deben recibir infusiones endovenosas de 100 a 150 mg durante 24 horas, con reducción de la dosis en 1- 2 días dependiendo de la evolución del paciente⁵¹. El etomidato, un agente inductor de la anestesia usado frecuentemente es capaz de inhibir la síntesis de esteroides por lo que puede desencadenar una IA aguda, y debe ser evitado en pacientes con una alta sospecha clínica de dicha patología⁵².

■ Insuficiencia adrenal aguda

La IA aguda también denominada crisis adrenal o crisis Addisoniana, es un cuadro clínico abrupto que compromete la vida del paciente por lo que es considerado una emergencia endocrinológica. Puede aparecer como complicación de una IA crónica primaria o secundaria, o en pacientes sin IA crónica conocida¹⁴.

■ Etiología

La mayoría de las crisis adrenales son secundarias a la suspensión brusca de glucocorticoides, luego de su uso por tiempo prolongado, por disminución de la

dosis de glucocorticoides o ausencia de ajuste en la dosis ante situaciones de estrés como pancreatitis aguda grave, quemaduras extensas o cirugías mayores³.

La falta de terapia de reemplazo posterior a la corrección de un síndrome de Cushing puede desencadenar una IA aguda debido a la supresión del eje HHA por las altas concentraciones de cortisol durante un largo período. Hemorragia adrenal secundaria a procesos infecciosos o coagulopatías, así, como necrosis hipofisaria debida a hemorragia postparto, constituyen causas de IA aguda en pacientes sin deficiencia de glucocorticoides previamente conocida^{1,14}. En la Tabla IV se resumen las principales causas de crisis adrenales.

TABLA IV. Causas de insuficiencia adrenal aguda	
Insuficiencia adrenal primaria	Insuficiencia adrenal secundaria
Hemorragia adrenal.	Suspensión brusca de tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Necrosis o trombosis meningocócica u otros tipos de sepsis.	Cirugía de hipófisis o glándulas suprarrenales como terapéutica del síndrome de Cushing (transitorio).
Trastornos de la coagulación como un resultado del tratamiento con warfarina, o en el síndrome antifosfolípido.	Necrosis hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan).
	Necrosis o hemorragia de un macroadenoma hipofisario.
	Traumatismo craneal o lesiones en tallo hipofisario.

Adaptado de referencia 53

■ Clínica

La clínica es similar a la descrita en pacientes con IA crónica, pero con mayor severidad. El signo que predomina es la hipotensión arterial que no se corrige con la administración de volumen y que precede a la aparición de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso). Los elementos claves en el laboratorio que permiten sospechar el diagnóstico incluyen la combinación de hiponatremia, hiperkalemia e hipoglicemia¹⁴.

■ Manejo

Ante un paciente con IA conocida que presenta una crisis adrenal, el tratamiento consistirá en la administración inmediata de 100 mg de hidrocortisona por vía endovenosa seguido de 100 a 200 mg en 24 horas de preferencia en infusión continua. Asimismo se administran grandes cantidades de solución glucofisioló-

gica (Cloruro de sodio al 0,9% y Dextrosa al 5%) aproximadamente 1 litro en la primera hora y luego 500 mL por hora bajo monitoreo continuo cardiovascular^{1,14}. En pacientes recibiendo tratamiento con mineralocorticoides, estos pueden ser reducidos ya que 50 mg de hidrocortisona son equivalentes a 0,1 mg de fludrocortisona. En pacientes en quienes se sospecha la presencia de IA el tratamiento debe ser instaurado una vez tomada una muestra sanguínea para la determinación de cortisol y ACTH basal e iniciar el procedimiento diagnóstico³.

Referencias bibliográficas

1. Hahner S, Allolio B. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2407-2417.
2. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1762.
3. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2003;361:1881-1893.
4. Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481-2488.
5. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:217-223.
6. Soule S. Addison's disease in Africa--a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:115-120.
7. Eledrisi MS, Verghese AC. Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations. *Am J Med Sci* 2001;321:137-144.
8. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822:1465-1474.
9. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226-230.
10. Mahachoklertwattana P, Sudkronrayudh K, Direkwattanachai C, Choubtum L, Okascharoen C. Decreased cortisol response to insulin induced hypoglycaemia in asthmatics treated with inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:1055-1058.
11. Mader R, Lavi I, Luboshitzky R. Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2005;52:924-928.
12. Velardo A, Pantaleoni M, Zizzo G, Del Rio G, Coletta F, Carani C, Marrama P. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency secondary to hypothalamic deficit of corticotropin releasing hormone. *J Endocrinol Invest* 1992;15:53-57.
13. Nussey SS, Soo SC, Gibson S, Gout I, White A, Bain M, Johnstone AP. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:381-385.
14. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:767-775, ix.
15. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-2922.
16. Allolio B, Ehses W, Steffen HM, Müller R. Reduced lymphocyte beta 2-adrenoceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:769-775.
17. Stewart P, Krone N. The Adrenal Cortex. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:479-544.
18. González O, García R. Protocolo de Sospecha de Insuficiencia Suprarrenal. *Medicine* 2000; 8: 1168-1169.
19. Clark PM, Neylon I, Raggatt PR, Sheppard MC, Stewart PM. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:287-292.
20. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
21. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996;135:27-33.
22. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K; Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4245-4253.

23. Suliman AM, Smith TP, Labib M, Fiad TM, McKenna TJ. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:533-539.
24. Stewart PM, Clark PM. The low-dose corticotropin-stimulation test revisited: the less, the better? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:68-69.
25. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2350-2354.
26. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:603-609.
27. Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Smith BR, Furmaniak J. Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:618-622.
28. Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, Charnsangavej C, Yasumori K, Honda H, Ernst RD, Takahashi N, Raval BK, Masuda K, Goldman SM. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics* 1998;18:393-412.
29. Koetz K, Kienitz T, Quinkler M. Management of steroid replacement in adrenal insufficiency. *Minerva Endocrinol* 2010;35:61-72.
30. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:167-179.
31. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1283-1291.
32. Alonso N, Granada ML, Lucas A, Salinas I, Reverter J, Oriol A, Sanmarti A. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest* 2004;27:449-454.
33. Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, Libè R, Costa E, Ambrosi B. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2005;28:632-637.
34. Laureti S, Falorni A, Santeusano F. Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses. *J Endocrinol Invest* 2003;26:1071-1075.
35. Rica I, Grau G, Vela A. Insuficiencia Suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1:166-176.
36. Trencle DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003;30:593-605.
37. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1548-1554.
38. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:119-130.
39. Gómez Ordóñez S, Gutiérrez Álvarez ÁM, Valenzuela Plata EL. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. *Rev Cienc Salud* 2007;5:58-69.
40. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:259-264.
41. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676-3681.
42. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:21-25.
43. Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:823-838.

44. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Yang C, Chen PC, Wu CS. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006;43:673-681.
45. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, Della Porta R, Giorgio C, Blasi F, Umberger R, Meduri GU. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-248.
46. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-1949.
47. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005;26:775-799.
48. Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:3866-3872.
49. Allolio B, Hoffmann J, Linton EA, Winkelmann W, Kusche M, Schulte HM. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:279-289.
50. Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 2003;87:175-192.
51. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-240.
52. Kohl BA, Schwartz S. Surgery in the patient with endocrine dysfunction. *Anesthesiol Clin* 2009;27:687-703.
53. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-1212.

TEMA 11

Síndrome de Cushing

M. Lima, J. Zerpa, Y. Guerrero, J. Rivera, M. Vielma.

164	■	Introducción
165	■	Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia
165	■	Manifestaciones clínicas
166	■	Diagnóstico
167	■	Pruebas de despistaje
170	■	Diagnóstico de la causa
173	■	Tratamiento
173	■	Cirugía
173	■	Radioterapia
173	■	Tratamiento médico
177	■	Referencias bibliográficas

Introducción

El Síndrome de Cushing (SC) consiste en un conjunto de signos y síntomas producidos por concentraciones elevadas de glucocorticoides en la circulación. El exceso de los mismos puede originarse en las glándulas suprarrenales (SC endógeno, por exceso de cortisol) o por la administración de glucocorticoides a dosis suprafisiológicas por tiempo prolongado (SC exógeno). A su vez, el SC endógeno puede ser independiente o dependiente de adrenocorticotropina (ACTH). El independiente de ACTH resulta de la secreción excesiva de cortisol por parte de tumores suprarrenales benignos (14%) o malignos (5%). El dependiente de ACTH es frecuentemente ocasionado por la secreción hipofisaria de ACTH (70%) y se denomina Enfermedad de Cushing (EC), mientras que el 10% es causado por tumores extra-hipofisarios (secreción ectópica de ACTH), siendo la causa más frecuente el carcinoma microcítico de pulmón, seguido por los tumores malignos del timo, los tumores carcinoides y los tumores de los islotes pancreáticos. Se ha descrito en menos del 1% de los casos el SC secundario a secreción ectópica de hormona liberadora de corticotropina (CRH)¹.

Estudio en poblaciones demuestran que el SC tiene una incidencia de 2,3 millones de casos al año²; sin embargo, estudios realizados en grupos poblacionales de alto riesgo han demostrado hipercortisolismo endógeno en el 0,5 - 1% de pacientes con hipertensión arterial^{3,4}, 6 - 9% de pacientes con incidentalomas adrenales^{5,6}, 2 - 3% de diabéticos mal controlados^{7,8} y en 11% de sujetos con osteoporosis y fracturas vertebrales^{9,10}.

■ Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia

Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas se formularon de acuerdo al sistema GRADE (del inglés, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) para establecer la fuerza de las recomendaciones y el grado de evidencia¹¹. La calidad de la evidencia se clasificó en muy baja calidad (MBC), baja calidad (BC), mediana calidad (MC) y alta calidad (AC) de acuerdo a los parámetros descritos en la Tabla I. Por su parte, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas en el texto como “se recomienda” si derivan de evidencia de mediana o alta calidad, y recomendaciones débiles expresadas en el texto como “se sugiere”, si están basadas en evidencia de muy baja o baja calidad.

TABLA I. Sistema de clasificación de la evidencia

Evidencia	Descripción
Muy baja calidad (MBC)	Opinión de expertos con un número pequeño de estudios no controlados que lo apoyan
Baja calidad (BC)	Series grandes de estudios no controlados
Mediana calidad (MC)	Uno o un número pequeño de estudios controlados o metanálisis.
Alta calidad (AC)	Estudios controlados o series grandes de estudios no controlados con suficiente tiempo de seguimiento

Tomado de referencia 11

■ Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SC son variables y difieren en severidad dependiendo del grado y la duración del hipercortisolismo. La obesidad central constituye la manifestación más común y a menudo es el signo inicial en los pacientes. Además, es frecuente encontrar facies de “luna llena”, acúmulo de grasa en la región cervico dorsal y supraclavicular, estrías purpúreas (Figura 1), adelgazamiento de la piel, debilidad en la musculatura proximal, fatiga, hipertensión arterial, acné, hirsutismo, intolerancia a la glucosa, disminución del deseo sexual e irregularidades menstruales. Otros hallazgos relativamente frecuentes incluyen: atrofia muscular, equimosis, osteoporosis e inclusive trastornos neuropsicológicos como depresión, irritabilidad y disfunción cognitiva^{12,13}. La frecuencia con que se presentan estas alteraciones se resume en la Tabla II.



Ilustración: Marcos A. Paredes P.

Figura 1
Estrías purpúreas en un paciente con síndrome de Cushing

TABLA II. Frecuencia de signos y síntomas del síndrome de Cushing

Signos y síntomas	Frecuencia (%)
Obesidad central	97%
Facies de luna llena	89%
Hipertensión arterial	76%
Adelgazamiento cutáneo y equimosis	75%
Diabetes o intolerancia a la glucosa	70%
Disfunción gonadal	69%
Debilidad muscular	68%
Hirsutismo, acné	56%
Desórdenes neuropsicológicos	55%
Osteoporosis	40%
Edema	15%
Polidipsia/Poliuria	10%
Infecciones fúngicas	8%

Adaptado de la referencia 1

■ Diagnóstico

Se recomienda realizar una historia clínica detallada a fin de conocer si existen antecedentes de consumo de glucocorticoides a dosis altas que pudieran causar SC exógeno¹². Se sugiere realizar pruebas de despistaje para SC solo a los siguientes grupos¹²:

- Pacientes con características clínicas altamente predictivas de SC (Tabla II) (BC).

- Pacientes con hallazgos inusuales para la edad (ejemplo, niños con osteoporosis e hipertensión arterial) (BC).
- Niños con talla baja y aumento de peso (MBC).
- Pacientes con incidentaloma adrenal (MBC).

■ Pruebas de despistaje

Para la evaluación inicial del SC se sugiere realizar una de las siguientes pruebas¹², (Figura 2):

- Estudio de ritmo circadiano de cortisol (cortisol 8:00 a.m y 4:00 p.m).
- Cortisol libre en orina de 24 horas.
- Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche.
- Prueba larga a dosis bajas de dexametasona (2 mg/día por 48 horas).
- Cortisol en saliva a medianoche (no disponible actualmente en nuestro medio).

El propósito de estas pruebas es demostrar la presencia de hipercortisolismo y el desajuste en la retroalimentación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En nuestro medio, la prueba inicial que se realiza con mayor frecuencia es la de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche, debido a que resulta económica y fácil de realizar. Se considera que la prueba es positiva para hipercortisolismo cuando el valor de cortisol entre las 8 - 9 a.m del día siguiente es superior a 5 $\mu\text{g/dL}$ (BC)¹². Con este punto de corte se obtiene una elevada sensibilidad principalmente en pacientes que cursan con hipercortisolismo leve; sin embargo, tiene una baja especificidad. Por tal motivo, algunos endocrinólogos prefieren la prueba larga con dosis bajas de dexametasona, la cual consiste en administrar 0,5 mg de dexametasona a las 9 a.m del día 1, y luego repetir esta dosis a intervalos de 6 horas (2 mg/día) por 48 horas, con la posterior determinación de cortisol a las 8 a.m del día 3, es decir, 6 horas después de la administración de la última dosis de dexametasona, conservando el mismo punto de corte de 5 $\mu\text{g/dL}$ (MBC)¹². Para pacientes pediátricos (peso < de 40 Kg) la dosis de dexametasona se calcula a 30 $\mu\text{g/kg/día}$ en dosis divididas cada 6 horas¹². Los falsos positivos pueden ocurrir por disminución en la absorción de dexametasona, insuficiencia hepática y renal, así como por sustancias o drogas que aumentan el metabolismo de la dexametasona por inducción del CYP3A4 tales como alcohol, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, entre otras (Tabla III)^{14,15}. Se destaca que no existe ningún punto de corte que permita identificar a todos los pacientes con hipercortisolismo, ya que el 8% de los pacientes con SC muestran una supresión menor de 5 $\mu\text{g/dL}$ a pesar de la presencia de la enfermedad¹⁶.

Por su parte, la determinación de cortisol en orina de 24 horas, tiene como fundamento la medición de la fracción libre (no unida a proteínas) de dicha hormona. Se requiere para el diagnóstico al menos dos mediciones con valores mayores a 330 nmol/24 horas (120 ug/24 horas); sin embargo, este valor puede ser extremadamente variable y solo un valor cuatro veces mayor al normal para el ensayo, es diagnóstico de SC (MBC)¹. Además, los pacientes no deben tomar mayor cantidad de agua de la habitual antes de realizar la prueba debido a que algunos estudios han demostrado que esto puede incrementar los valores de cortisol urinario (BC)¹⁷⁻¹⁹. Finalmente, antes de realizar esta prueba debe valorarse el funcionalismo renal a través de la determinación sérica de urea y creatinina para evitar falsos negativos. Los falsos positivos asociados a esta prueba se deben a condiciones como la obesidad, depresión, ansiedad y alcoholismo, todos los cuales son causas reconocidas de pseudo-Cushing²⁰. En nuestro medio, los métodos inmunoenzimáticos disponibles para la determinación de cortisol urinario pueden dar falsos positivos debido a que no discriminan entre el cortisol y sus metabolitos. Para tal fin, sería necesario el uso de métodos más avanzados como cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, siglas en inglés de *High performance liquid chromatography*) o espectrofotometría de masas, con los cuales no contamos y por tanto limitan el uso de esta prueba²¹⁻²³.

La prueba de despistaje que cuenta con la mayor sensibilidad y especificidad (sensibilidad 92 - 100%, especificidad 93 - 100%) es la determinación de cortisol salival a medianoche (MC)²⁴⁻²⁶. Esta prueba se basa en que en individuos sanos con un ciclo convencional estable de sueño-vigilia, existe una caída en las concentraciones de cortisol a medianoche con un posterior ascenso a las 3 - 4 a.m, y un pico entre las 7 - 9 a.m. Por tanto, la pérdida del ritmo circadiano con ausencia del nadir de cortisol a medianoche es una anormalidad bioquímica que permite diagnosticar SC^{27,28}. Para la realización de esta prueba el paciente debe recolectar entre las 11 p.m y las 12 a.m (en dos noches) una muestra de saliva en un tubo plástico, con la ventaja de que la misma permanece estable a temperatura ambiente incluso por varias semanas, y posteriormente debe ser llevada al laboratorio. En Estados Unidos, los métodos mejor validados para la determinación de cortisol en saliva son ELISA y espectrofotometría de masas²⁹. Con estas técnicas, los sujetos normales usualmente presentan valores de cortisol menores de 145 ng/dL, observándose una buena correlación entre los valores de cortisol salival y sérico en sujetos sanos^{29,30}. Desafortunadamente, esta prueba no se encuentra disponible actualmente en nuestro país.

En la Tabla III se muestran las principales drogas que pueden interferir con las pruebas de despistaje para el diagnóstico de SC.

TABLA III. Fármacos que afectan las pruebas de despistaje para el diagnóstico de síndrome de Cushing	
Fármacos	
Drogas que aceleran el metabolismo de la dexametasona por inducción del CYP3A4	
Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Primidona, Rifampicina, Rifapentina, Pioglitazona	
Drogas que disminuyen el metabolismo de la dexametasona por inhibición del CYP3A4	
Itraconazol, Ritonavir, Fluoxetina, Diltiazem, Cimetidina	
Drogas que incrementan la concentración de la globulina fijadora de corticosteroides (CBG) y pueden falsamente elevar el cortisol	
Estrógenos, Mitotano	
Drogas que incrementan la concentración de cortisol urinario	
Carbamazepina, Fenofibrato, Carbenoxolona y algunos glucocorticoides sintéticos	

Tomado de la referencia 12

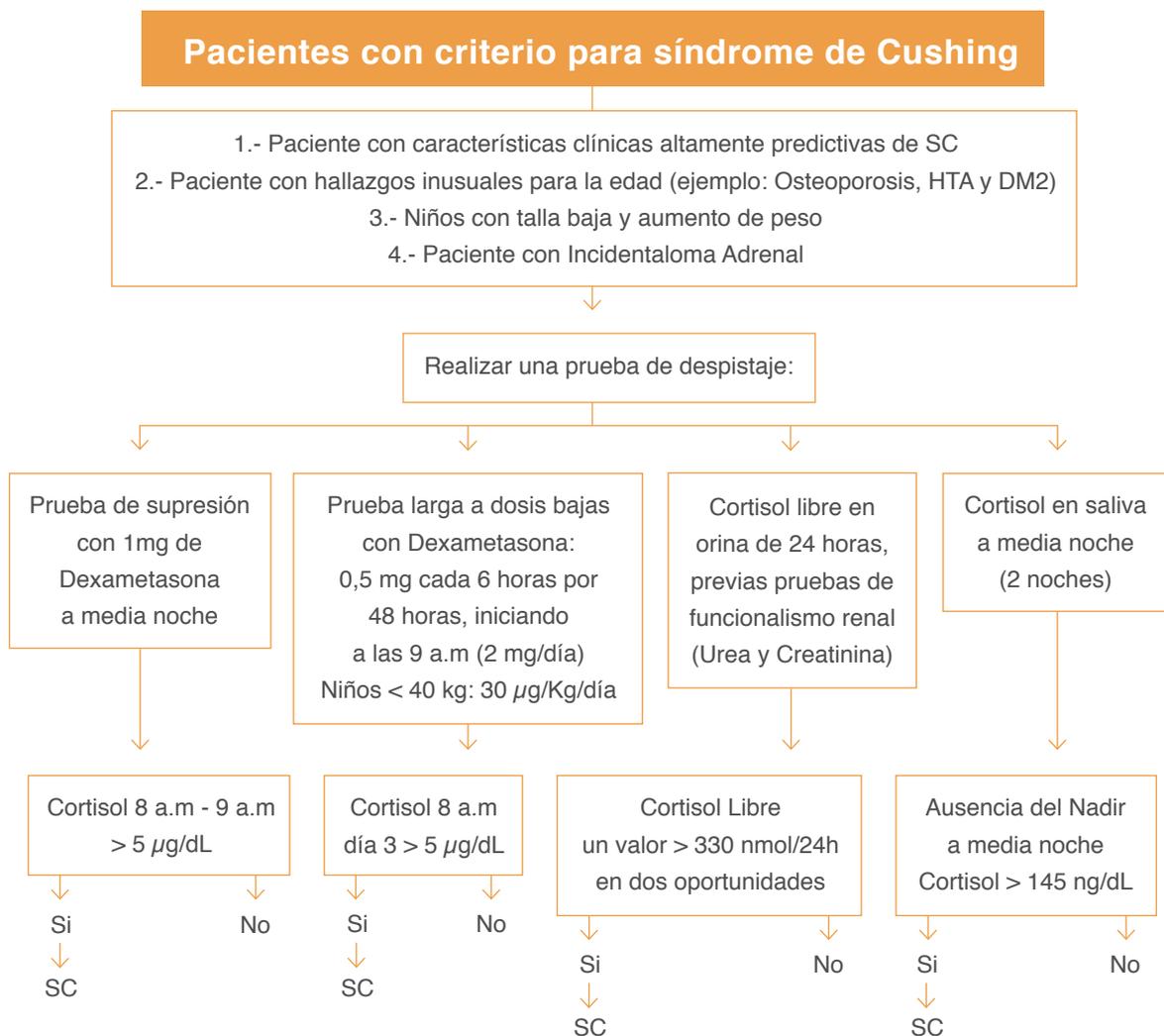


Figura 2
Diagnóstico de síndrome de Cushing

■ Diagnóstico de la causa

Una vez demostrada la presencia de hipercortisolismo y por ende de SC, el siguiente paso es determinar si el mismo es ACTH dependiente o independiente (Figura 2). Esta distinción se realiza mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ACTH a las 8 a.m, de tal modo que en el SC ACTH independiente, esta hormona se encuentra suprimida ($ACTH < 10 \text{ pg/mL}$), mientras que en el SC ACTH dependiente está normal o aumentada ($ACTH \geq 10 \text{ pg/mL}$) (MBC)¹. Cabe destacar que algunos pacientes con EC pueden tener concentraciones de ACTH en el límite inferior normal, y de igual forma algunos pacientes con tumores suprarrenales pueden presentar una concentración no suprimida de ACTH. Por tal motivo, con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba, se sugiere en aquellos pacientes con valores de ACTH en plasma entre 5 - 10 pg/mL, realizar la determinación de ACTH a los 30, 60 y 90 minutos posterior a la administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH) a dosis de 100 µg EV; una respuesta plana de ACTH es indicativa de un SC de origen adrenal, mientras que un incremento del 30 - 50% de la ACTH con respecto a la basal sugiere un SC ACTH dependiente (BC)^{13,31,32}.

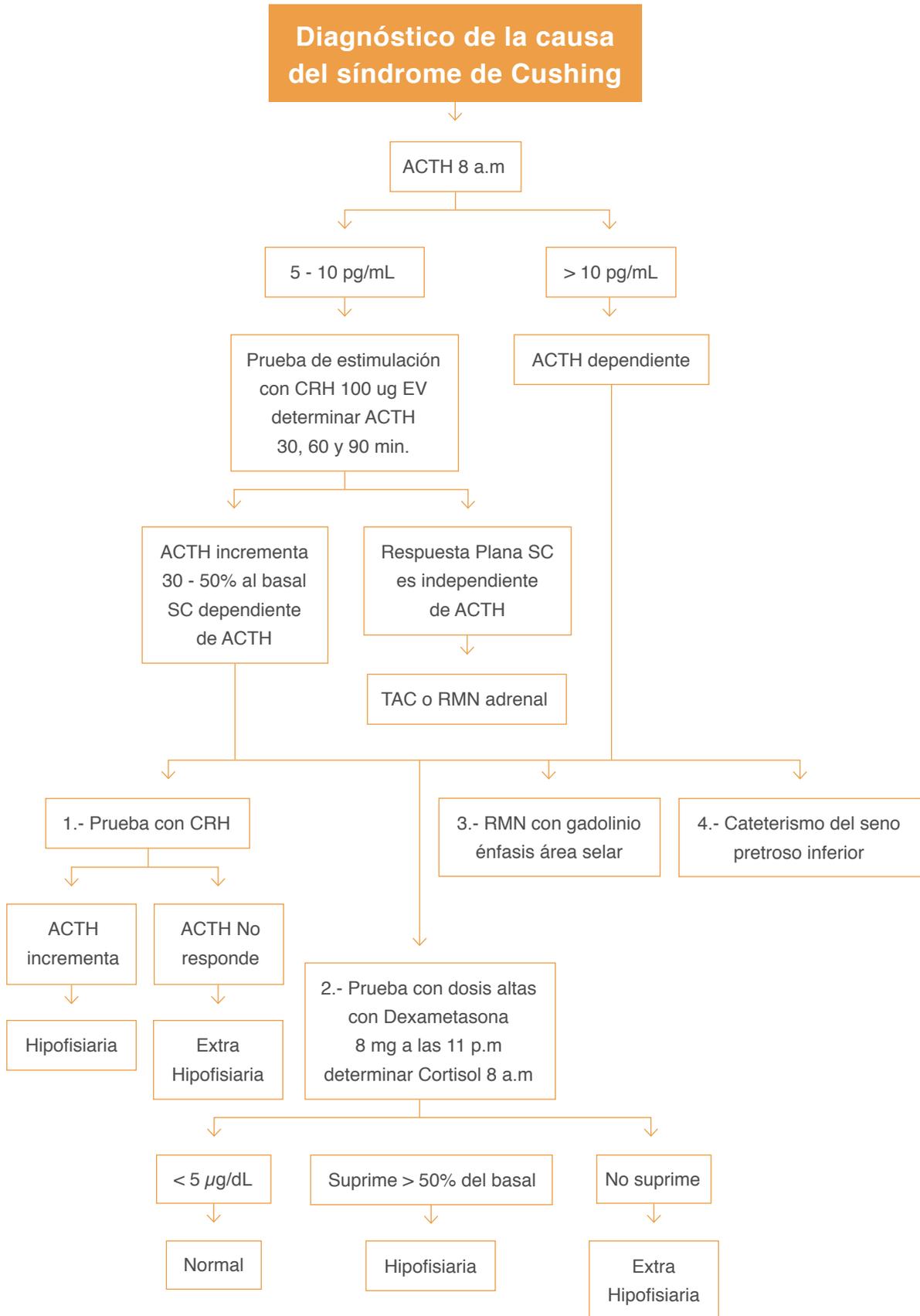
En caso de un SC ACTH independiente, se deben realizar estudios imagenológicos como Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a fin de identificar el tipo y la localización de la lesión suprarrenal. Los adenomas suprarrenales usualmente son pequeños, con bordes bien definidos, homogéneos, de menor densidad que el agua en TAC (< 10 unidades Hounsfield) e isoíntenso al hígado con alto contenido lipídico en un T2 de RMN. Por el contrario, el carcinoma suprarrenal es con frecuencia mayor de 6 cm de diámetro, de bordes irregulares, con una densidad mayor de 10 unidades Hounsfield (TAC) y poco homogéneo debido a la presencia de necrosis y hemorragia, con intensidad aumentada intermedia en T2 (RMN)³³.

Por su parte, el diagnóstico del SC ACTH dependiente representa un auténtico reto diagnóstico, ya que es necesario definir si la causa es un tumor hipofisario o extrahipofisario hipersecretante de ACTH. Para tal fin, se han propuesto diferentes pruebas, una de ellas es la prueba con CRH. En la EC la respuesta de ACTH está aumentada aunque la concentración basal de ACTH esté normal como se explicó previamente; mientras que en el caso de que exista secreción extrahipofisaria de ACTH, la concentración basal de la hormona está aumentada pero no hay respuesta a la CRH (MBC)^{13,32}.

Otra prueba que ha sido usada durante mucho tiempo en el diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente es la prueba con dosis altas de dexametasona, que consiste en administrar 8 mg de dexametasona a las 11 p.m y al día siguiente determinar el cortisol a las 8 a.m; en sujetos normales se consiguen concentraciones menores de 5 µg/dL (MBC). Los pacientes con SC por adenoma hipofisario presentan una supresión de cortisol plasmático mayor de 50% en comparación con los valores de referencia; aquellos con tumores extrahipofisarios secretores de ACTH, no muestran tal supresión. Se destaca que esta prueba es poco específica independientemente del protocolo y el punto de corte usado, por lo cual tiene poca utilidad por sí sola en el diagnóstico diferencial del SC³⁴⁻³⁶.

En todo paciente con sospecha de SC ACTH dependiente se recomienda realizar una RMN contrastada con gadolinio con énfasis en área selar, a pesar de que esta técnica es incapaz de identificar la presencia de tumores de hipófisis en el 50% de los pacientes¹. La presencia de un adenoma hipofisario en un paciente con manifestaciones clínicas y datos paraclínicos concordantes ofrece un diagnóstico definitivo de EC sin necesidad de pruebas invasivas (MC)^{1,32}.

En la actualidad, se considera el cateterismo del seno petroso inferior el gold standard para establecer el diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente (MC)^{13,32,34}, y se sugiere en todos aquellos sujetos en los cuales los estudios clínicos, bioquímicos o imagenológicos son discordantes (MBC)¹. El seno petroso inferior recibe el drenaje sanguíneo de la hipófisis. Debido a que la mitad de la hipófisis drena al seno petroso inferior del mismo lado, se debe tomar muestra simultánea de los dos senos petrosos. En condiciones normales la concentración de ACTH es similar en ambos senos y se corresponde con la concentración en sangre periférica. En caso de tener un adenoma hipofisario productor de ACTH, se obtendrá una relación entre la concentración de ACTH en el seno petroso correspondiente (derecho o izquierdo) y la sangre periférica mayor de 2; mientras que esta relación será menor de 2 en caso de estar presente un tumor extrahipofisario productor de ACTH (MC)^{1,32,34}. Cuando a esta prueba se agrega la estimulación con CRH, los resultados son más fiables³⁷. Una relación de ACTH entre seno petroso y sangre periférica mayor de 3 a los 5 minutos después de la administración de CRH es un dato característico que permite diagnosticar con certeza un adenoma hipofisario productor de ACTH (MC)^{1,32,34}. Esta técnica se lleva a cabo solo en algunos centros especializados.



■ Tratamiento

El primer paso para iniciar una terapéutica adecuada consiste en identificar la causa subyacente de la patología, siendo la cirugía el tratamiento de elección en la mayoría de los casos.

■ Cirugía

La vía transesfenoidal constituye la opción terapéutica de elección en la EC, con una tasa de remisión del 70 - 90% y una baja mortalidad cuando es realizada por cirujanos expertos³⁸. Por su parte, la cirugía laparoscópica (adrenalectomía uni o bilateral) es de elección en el tratamiento del SC debido a tumor adrenal, con una tasa de curación del 100% en el caso de adenomas unilaterales, aunque con menor éxito cuando se trata de carcinomas adrenales, en cuyo caso el pronóstico tiende a ser fatal al cabo de 2 - 3 años³⁹. Cuando el SC es secundario a secreción ectópica de ACTH, el tratamiento depende de la patología de base y usualmente consiste en la excéresis quirúrgica del tumor (ejemplo; carcinoma bronquial, timomas, entre otros).

Se destaca que es necesario dar terapia de reemplazo tanto en la cirugía transesfenoidal (dexametasona) como en la adrenalectomía ante el riesgo de insuficiencia adrenal (hidrocortisona más fludrocortisona).

■ Radioterapia

Se emplea en la actualidad solo en pacientes que no responden al tratamiento quirúrgico o en pacientes con intolerancia al tratamiento médico⁴⁰.

■ Tratamiento médico

También denominado “adrenalectomía farmacológica”. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento tanto del SC como de la EC incluyen: inhibidores de la esteroidogénesis adrenal (que bloquean en uno o varios pasos la síntesis de cortisol), agentes de acción central (que inhiben la secreción de ACTH por tumores de la hipófisis) y antagonistas de receptores de glucocorticoides. Cabe destacar que ninguno de éstos ha sido aprobado por la FDA (*Federal Drug Administration*) para su uso en pacientes con SC o EC, siendo empleados en aquellos pacientes con contraindicación quirúrgica.

Inhibidores de la esteroidogénesis

Utilizados para el control del hipercortisolismo. Entre estos medicamentos están: **Ketoconazol:** se emplea para disminuir los valores de cortisol a través de la inhibición de varias enzimas esteroidogénicas, tales como 17-hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa⁴¹. Se puede emplear como monoterapia a dosis de 300 - 400 mg vía oral BID por un período de tiempo de 0,5 - 8 meses. Sus efectos adversos incluyen aumento de transaminasas, ginecomastia y alteraciones gastrointestinales³⁸. Puede indicarse también como tratamiento transitorio desde el momento del diagnóstico hasta que se logra la resolución quirúrgica.

Metirapona: inhibe selectivamente la 11 β -hidroxilasa, reduciendo entre un 75 - 80% la concentración sérica de cortisol. Puede utilizarse como monoterapia a dosis de 250 mg BID hasta alcanzar 1,5 g cada 6 horas. Es la droga de elección en las embarazadas por la seguridad demostrada en este grupo de pacientes^{38,39}.

Mitotano: inhibe múltiples enzimas esteroidogénicas y a dosis altas posee también una acción adrenalítica causando atrofia y necrosis de la glándula suprarrenal. Debido a su toxicidad se utiliza en casos de carcinoma adrenal, y no se recomienda su uso en pacientes que desean embarazo ya que se acumula en el tejido adiposo hasta por 2 años posterior a la suspensión del mismo.

Aminoglutetimida: es un agente anticomicial con efecto supresor sobre la esteroidogénesis a través de la inhibición de las enzimas 11 β -hidroxilasa y 18-hidroxilasa⁴¹. Es eficaz solo en un 45 - 50% como monoterapia, por lo que se recomienda su uso en combinación con otros agentes como la metirapona.

Etomidato: es un agente anestésico, derivado imidazólico, que suprime la esteroidogénesis a través de la inhibición de la 17-hidroxilasa, 11 β -hidroxilasa y 17, 20-liasa⁴¹. Sus dosis oscilan entre 0,03 - 0,3 mg/Kg/hora vía endovenosa, siendo la somnolencia su principal efecto adverso.

Agentes de acción central

Aunque son menos empleados, aquí se pueden distinguir los agonistas de dopamina y los análogos de la somatostatina.

Cabergolina: es un agente dopaminérgico aprobado por la FDA para el manejo de la hiperprolactinemia. Es una opción terapéutica en la EC debido a que se ha demostrado que existen receptores dopaminérgicos en los tumores hipofisarios

productores de ACTH. De hecho, en un estudio publicado en el año 2009 se observó respuesta favorable al uso de cabergolina en 15 de 20 pacientes, pero solo el 40% de ellos mantuvieron una respuesta sostenida a lo largo de 2 años de seguimiento⁴². De igual forma, Godbout y col⁴³ demostraron una respuesta favorable al medicamento en 11 de 30 pacientes pero solo 9 mantuvieron la respuesta con un seguimiento de 3 años. Las dosis utilizadas en estos estudios fueron relativamente altas (1 - 7 mg por semana en el primero y 0,5 - 4,0 mg por semana en el segundo).

Análogos de la somatostatina: el octreotide y el lanreotide han demostrado poca efectividad en el manejo de la EC³⁸, sin embargo, hay resultados promisorios con un análogo de la somatostatina relativamente nuevo que es el pasireotide^{38,44}. De hecho, datos recientes sugieren el uso combinado de ketaconazol, cabergolina y pasireotide como una terapéutica promisorio para el manejo del SC⁴⁵.

Antagonista del receptor de glucocorticoide

En este grupo se describe el Mifepristone que es un antagonista del receptor de esteroides tipo 2 y antagonista de receptor de progesterona, diseñado para el manejo del hipercortisolismo de diferente etiología, incluido el SC^{45,46}.

Otros medicamentos de utilidad

Si el paciente lo amerita como consecuencia de las complicaciones de la enfermedad, debe indicarse el uso de antihipertensivos, considerándose a los diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y calcio antagonistas las primeras opciones terapéuticas. En caso de presentarse diabetes mellitus secundaria al hipercortisolismo, es necesario el uso de hipoglucemiantes orales e incluso insulino terapia⁴⁶. De igual forma, debe considerarse el uso de bifosfonatos, a fin de prevenir la aparición de osteoporosis.

Se destaca que posterior a la resolución quirúrgica, los pacientes afectados con SC presentan una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, por lo cual es necesario colocar dosis sustitutivas de esteroides, como hidrocortisona de 12 - 15 mg/m², o su equivalente dexametasona, prednisona o prednisolona, al menos durante 1 mes, aunque en algunos casos su uso puede extenderse por un periodo de 6 a 12 meses; sin embargo, el momento óptimo para detener la terapia de reemplazo es cuando los valores séricos de cortisol post estimulación con CRH sean > 18 µg/dL (500 mmol/L)⁴⁷. No se ha llegado a un acuerdo entre las dife-

rentes instituciones en lo relativo a los criterios de resolución de la EC; algunos recomiendan usar como criterio valores muy bajos de cortisol am ($< 2 \mu\text{g/dL}$, o valores entre $2 - 5 \mu\text{g/dL}$), otros usan valores bajos de cortisol libre en orina de 24 horas (por debajo de 20 mcg en 24 horas), y otras, valores normales de cortisol por supresión con dosis bajas de dexametasona ($1 - 2 \text{ mg}$)³⁸. No obstante, se coincide en que para considerar curación, debe haber remisión de las características clínicas, normalización de los valores séricos de cortisol y ausencia de recurrencia a largo plazo.

■ Referencias bibliográficas

1. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3121-3131.
2. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117-123.
3. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609-615.
4. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202.
5. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 826-832.
6. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003.
7. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-5813.
8. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 717-722.
9. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541-548.
10. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl1): 1-5.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
12. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-1540.
13. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-1617.
14. Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, Pols HA, Stolk RP, Grobbee DE, de Jong FH, Lamberts SW. Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 47-54.
15. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, Andersen M, Feldt-Rasmussen U. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1326-1333.
16. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1222-1226.
17. Mericq MV, Cutler GB Jr. High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 682-684.

18. Fenske M. How much "urinary free cortisol" is really cortisol during water diuresis in healthy individuals?. *Clin Chem* 2004; 50: 1102-1104.
19. Putignano P, Dubini A, Cavagnini F. Urinary free cortisol is unrelated to physiological changes in urine volume in healthy women. *Clin Chem* 2000; 46: 879.
20. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
21. Murphy BE. How much "UFC" is really cortisol?. *Clin Chem* 2000; 46(6 Pt 1): 793-794.
22. Turpeinen U, Markkanen H, Valimaki M, Stenman UH. Determination of urinary free cortisol by HPLC. *Clin Chem* 1997; 43 (8 Pt 1): 1386-1391.
23. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 151-155.
24. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4515-4521.
25. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2681-2686.
26. Trilck M, Flitsch J, Ludecke DK, Jung R, Petersenn S. Salivary cortisol measurement – a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 225-230.
27. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 266-284.
28. Glass AR, Zavadil AP, Halberg F, Cornelissen G, Schaaf M. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 161-165.
29. Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3102-3107.
30. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 281-284.
31. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F, Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1554-1558.
32. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.
33. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A; Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
34. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 403-421.
35. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-1785.
36. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746-3753.
37. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, Klubanski A, Biller BM. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3752-3763.
38. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 279-289.

39. Stewart PM. La corteza suprarrenal. En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Tratado de Endocrinología. Barcelona: Elsevier; 2009: 453-512.
40. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. J Am Board Fam Med 2012; 25: 199-208.
41. Feelders RA, Hofland LJ, de Herder WW. Medical treatment of Cushing's syndrome: Adrenal blocking drugs and ketaconazol. Neuroendocrinology 2010; 92(suppl 1): 111-115.
42. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SW, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 223-230.
43. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2010; 163: 709-716.
44. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med 2012; 366: 914-924.
45. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discov Med 2012; 13: 171-179.
46. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. Ther Clin Risk Manag 2010; 6: 505-516.
47. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2454-2462.

TEMA 12

Hiperplasia suprarrenal congénita

Y. Mejía, M. Meza, Y. Briceño, M. Guillén, M. Paoli.

181	■	Introducción
182	■	Formas clínicas
182	■	Déficit de 21 hidroxilasa (p450c21)
182	■	Presentación clínica
184	■	Diagnóstico
187	■	Tratamiento
189	■	Evolución y seguimiento a largo plazo
191	■	Otros déficit enzimáticos
195	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un grupo de trastornos enzimáticos de la glándula suprarrenal que conlleva a una alteración en la síntesis de cortisol y aldosterona, con acúmulo de precursores androgénicos. Presenta un amplio espectro clínico, y se puede encontrar desde un trastorno de la diferenciación sexual en el momento del nacimiento asociado o no a un síndrome adrenogenital en el período neonatal, hasta virilización con amenorrea primaria e hipertensión arterial en la adolescencia. Cada déficit enzimático se caracteriza por un fenotipo y dependiendo del bloqueo, habrá un acúmulo de sustancias que serán las responsables de las manifestaciones clínicas y ayudarán a orientar el diagnóstico¹. Por el déficit de cortisol se incrementa la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) debido a la falta de retroalimentación negativa y, secundariamente, se produce una hiperestimulación de la corteza adrenal, aumentando el tamaño de las glándulas suprarrenales y provocando la elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático². En la Figura 1 se detallan las vías de síntesis de los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, con las enzimas implicadas¹⁻⁴.

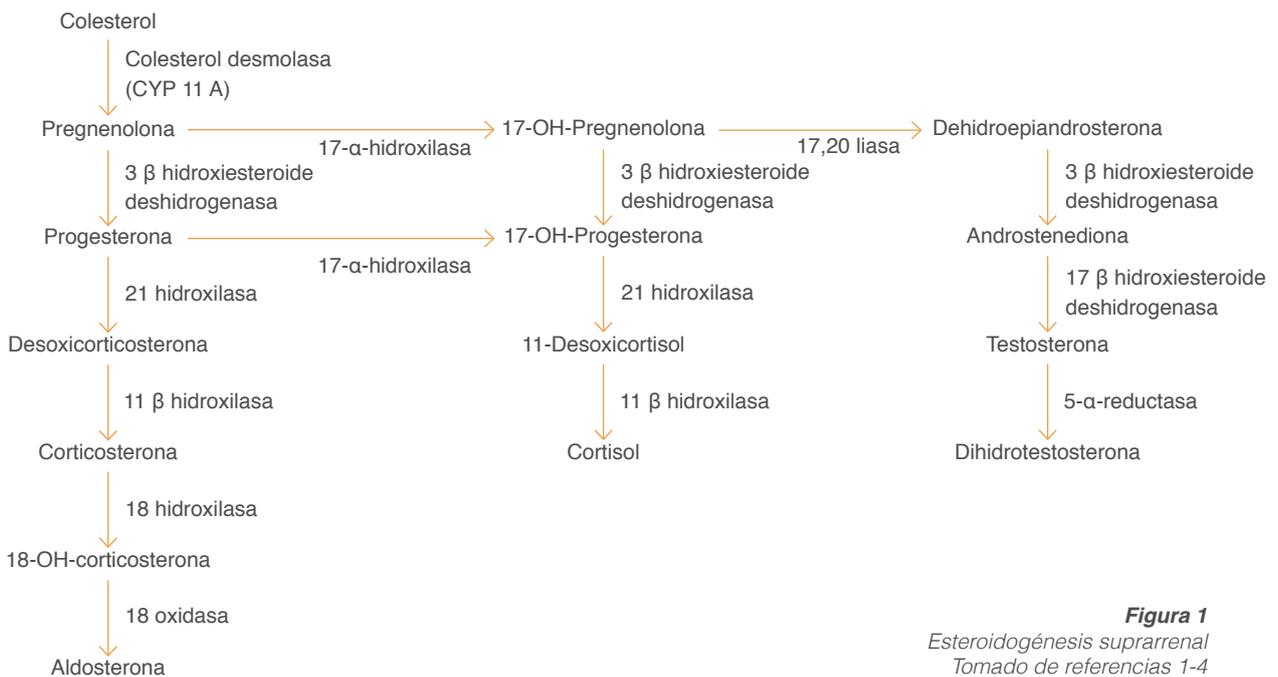


Figura 1
Esteroidogénesis suprarrenal
Tomado de referencias 1-4

■ Formas clínicas

Por orden de frecuencia, los déficits enzimáticos que producen HSC, son⁵:

- Déficit de 21 hidroxilasa (P450c21).
- Déficit de 11 β -hidroxilasa (P450c11).
- Déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.
- Déficit de 17 α -hidroxilasa (P450c17).
- Déficit de la proteína StAR.

Desde el punto de vista clínico se describen dos formas:

Clásicas (congénita): es el déficit completo e inicia sus manifestaciones en la etapa fetal. En función de la variabilidad genética se subdivide a su vez, en:

- Variedad perdedora de sal (PS): presenta compromiso del sector mineralo-corticoideo, se manifiesta en el período neonatal y se caracteriza por trastorno en la diferenciación sexual y deshidratación severa con hiponatremia e hiperkalemia.
- Variedad virilizante simple: se manifiesta por virilización al nacimiento ó en los 2 primeros años de vida, sin pérdida de sal⁵.

No clásicas (tardía): es producto del déficit parcial y se manifiesta clínicamente en la infancia y la adolescencia, e incluso pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta¹⁻⁵.

■ Déficit de 21 hidroxilasa (p450c21)

■ Presentación clínica

Es la forma más frecuente de HSC, ya que supone el 95% de los casos. El déficit de 21 hidroxilasa (21OH) presenta 2 características fundamentales, la insuficiencia suprarrenal y el hiperandrogenismo, que derivan directa o indirectamente de la incapacidad de transformar 17 hidroxiprogesterona (17OHP) en 11 desoxicortisol que produce déficit de secreción del cortisol, y convertir progesterona en desoxicorticosterona, lo cual produce déficit de secreción de aldosterona. Además se produce acumulación de precursores como 17OHP, andrógenos (andros-tenediona, testosterona) y de sus metabolitos respectivos.

Se describe un espectro continuo de manifestaciones clínicas, que se clasifican en 2 formas:

Clásica: que incluye las variedades perdedoras de sal y virilizante simple. La

incidencia general es de aproximadamente 1/15.000 recién nacidos. Se caracteriza por la existencia de un hiperandrogenismo intrauterino que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la niña (estadios de Prader) (Figura 2), que puede oscilar desde una hipertrofia de clítoris hasta un fenotipo masculino con criptorquidia. En la forma perdedora de sal, que es la expresión más severa de la enfermedad, existe además, un déficit importante de cortisol y de aldosterona que se manifiesta en ambos sexos como crisis de pérdida salina aguda grave en la época neonatal. Esta crisis de insuficiencia suprarrenal tiene una importante morbimortalidad si no se instaura un tratamiento adecuado; la hipoglucemia, junto con la hiponatremia severa, puede afectar el desarrollo neurológico del paciente. En la forma virilizante simple, la afectación enzimática no es tan severa como en la forma perdedora de sal y hay un mínimo de actividad enzimática residual que determina que la síntesis de aldosterona y cortisol no estén totalmente suprimidas, por lo que no presentan crisis de pérdida salina, a pesar de que los niveles de renina están elevados. Las niñas son identificadas precozmente por la virilización de los genitales externos, pero los niños y aquellas niñas con una virilización leve suelen diagnosticarse tardíamente en la infancia cuando se hacen manifiestos los signos de hiperandrogenismo y la aparición de una pseudopubertad precoz^{3,4,6}.

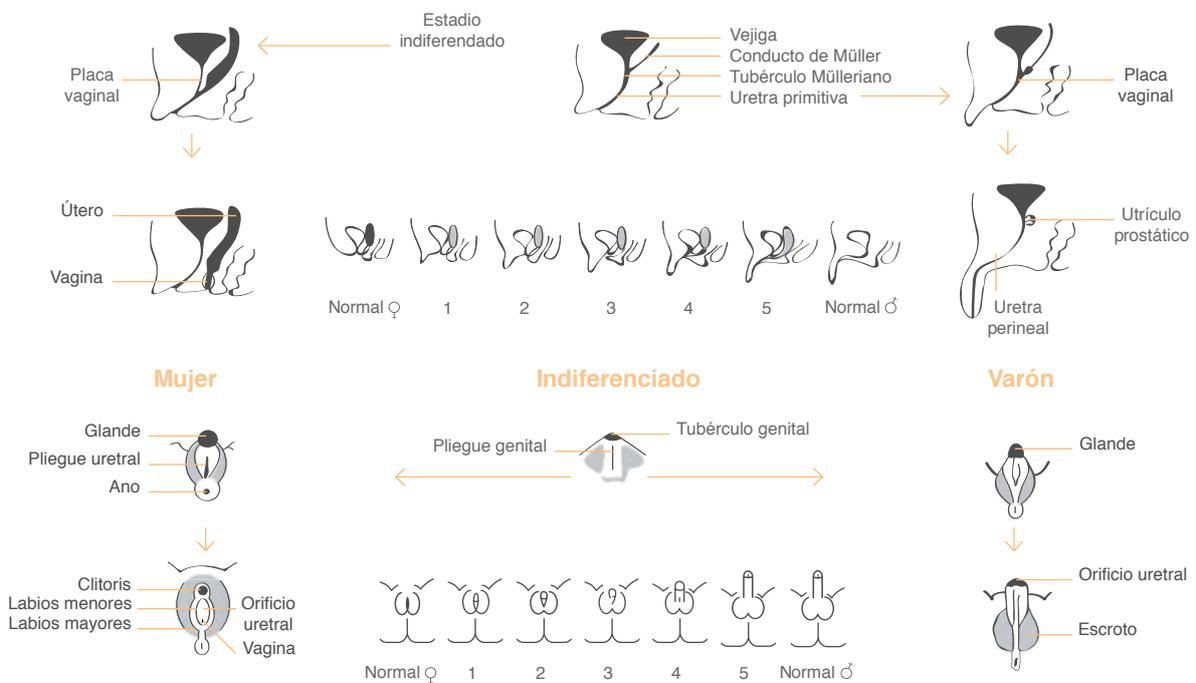


Figura 2
Grados de virilización: estadios de Prader
Tomado de referencia 4

Formas no clásicas: existe un hiperandrogenismo de aparición postnatal. Los síntomas más frecuentes en la infancia son pubarquia prematura, piel grasa con acné, aceleración del crecimiento y de la maduración ósea, y en las niñas puede aparecer una moderada hipertrofia del clítoris. En la adolescencia y la edad adulta las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, hirsutismo, calvicie, ovario poliquístico, acné e infertilidad. Los varones afectados pueden presentar acné, oligospermia e infertilidad, pero la mayoría de las veces son asintomáticos.

Formas crípticas: cursan únicamente con hallazgos hormonales elevados, pero sin ninguna sintomatología, aunque actualmente se cree que pueden presentar eventualmente algún signo clínico de hiperandrogenismo⁷⁻¹⁰.

■ Diagnóstico

Prenatal: en centros especializados se realiza el diagnóstico en la última fase del primer trimestre, mediante el análisis del ADN obtenido por biopsia de vellosidades coriónicas (semana 10 - 12) o durante el segundo trimestre mediante amniocentesis (semana 15). Se aconseja su realización principalmente en los casos donde los padres tienen un hijo previo afectado o si son portadores de mutaciones (heterocigotos, homocigotos o heterocigotos compuestos). Se analiza el gen CYP21 en busca de las mutaciones más frecuentes¹. En nuestro centro asistencial no hay experiencia con esta prueba diagnóstica.

Cribado neonatal: la deficiencia de 21- α -hidroxilasa es una enfermedad relativamente frecuente, potencialmente grave, con tratamiento efectivo y donde la determinación de 17-OHP presenta una buena sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad. Todo ello la convierte en una patología ideal para el screening metabólico en el recién nacido, el cual se lleva a cabo en muchos países desarrollados. Se realiza la determinación de 17-OHP en sangre, obtenida mediante punción del talón y absorbida en papel filtro y se determina por inmunofluorescencia en tiempo retardado (DELFLIA). Se debe recoger a partir de las 48 horas de vida para que tenga el máximo beneficio, ya que antes se pueden producir falsos positivos. Se sospecha en recién nacidos a término si la 17-OHP es mayor de 10 ng/mL (30 nmol/L) y se consideran patológicos valores mayores de 20 ng/mL (60 nmol/L). Cuando los valores se encuentran entre 10 - 20 ng/mL, se debe repetir la muestra del talón o valorar extracción venosa para confirmar. Cuando los valores del screening sean superiores a 20 ng/mL, se debe confirmar el re-

sultado mediante determinación sérica de 17-OHP. Los recién nacidos pretérmino tienen niveles aumentados de 17-OHP, por lo que se debe relacionar el valor de 17-OHP con el peso del recién nacido (Tabla I¹ y Figura 3). En nuestro país no se realiza de rutina el descarte neonatal de HSC.

TABLA I. Cifras de 17-hidroxiprogesterona en función del peso del recién nacido			
Peso del RN (g)	Días de vida	17OHP (ng/mL) normal	17OHP (ng/mL) elevado
< 1.000	0 - 19	< 66	> 99
	20 - 29	< 33	> 66
	30 - 59	< 19,8	> 49,5
	> 60	< 9,9	> 29,7
1.000 - 1.500	0 - 3	< 49,5	> 66
	4 - 13	< 39,6	> 66
	14 - 19	< 26,4	> 66
	20 - 29	< 19,8	> 66
	30 - 59	< 13,2	> 41,25
	> 60	< 9,9	> 29,7
1.500 - 2.000	0 - 3	< 26,4	> 49,5
	4 - 13	< 19,8	> 49,5
	14 - 29	< 13,2	> 49,5
	> 30	< 9,9	> 29,7
2.000 - 2.500	0 - 1	< 19,8	> 42,9
	2 - 3	< 16,5	> 41,25
	4 - 13	< 13,2	> 41,25
	> 14	< 9,9	29,7
> 2.500	0 - 1	< 19,8	> 29,7
	2 - 3	< 13,2	> 29,7
	> 4	< 9,9	> 29,7

Modificado de referencia 1

Niño con sospecha clínica de HSC: el diagnóstico hormonal del déficit de 21- α -hidroxilasa se basa en la demostración de niveles plasmáticos elevados de 17-OHP. Se diagnostica igual que en el cribado neonatal, cuando se encuentra generalmente por encima de 20 ng/mL a las 48 horas de vida, aunque usualmente los valores son superiores, entre 30 - 100 ng/mL. Los recién nacidos con estrés o los prematuros pueden tener valores elevados de 17-OHP, pero raramente exceden los 20 ng/mL a las 48 horas de vida.

En los casos dudosos se debe realizar la prueba de estimulación con ACTH endovenoso (Synacthen[®], Cortrosyn[®]), a una dosis de 0,125 - 0,250 mg, con determinación de 17-OHP sérica basal y a los 60 minutos, siendo esta prueba

el gold standard para el diagnóstico; en el recién nacido se diagnostica HSC cuando el valor de 17-OHP post-estímulo es mayor o igual a 40 ng/mL (Figura 3). Sin embargo, el test de estimulación nunca debe retrasar el tratamiento cuando el diagnóstico es fuertemente sospechado y hay anomalías electrolíticas o colapso circulatorio¹¹. En las formas perdedoras de sal, la renina plasmática está elevada y la relación aldosterona/renina está disminuida^{1,3,4}.

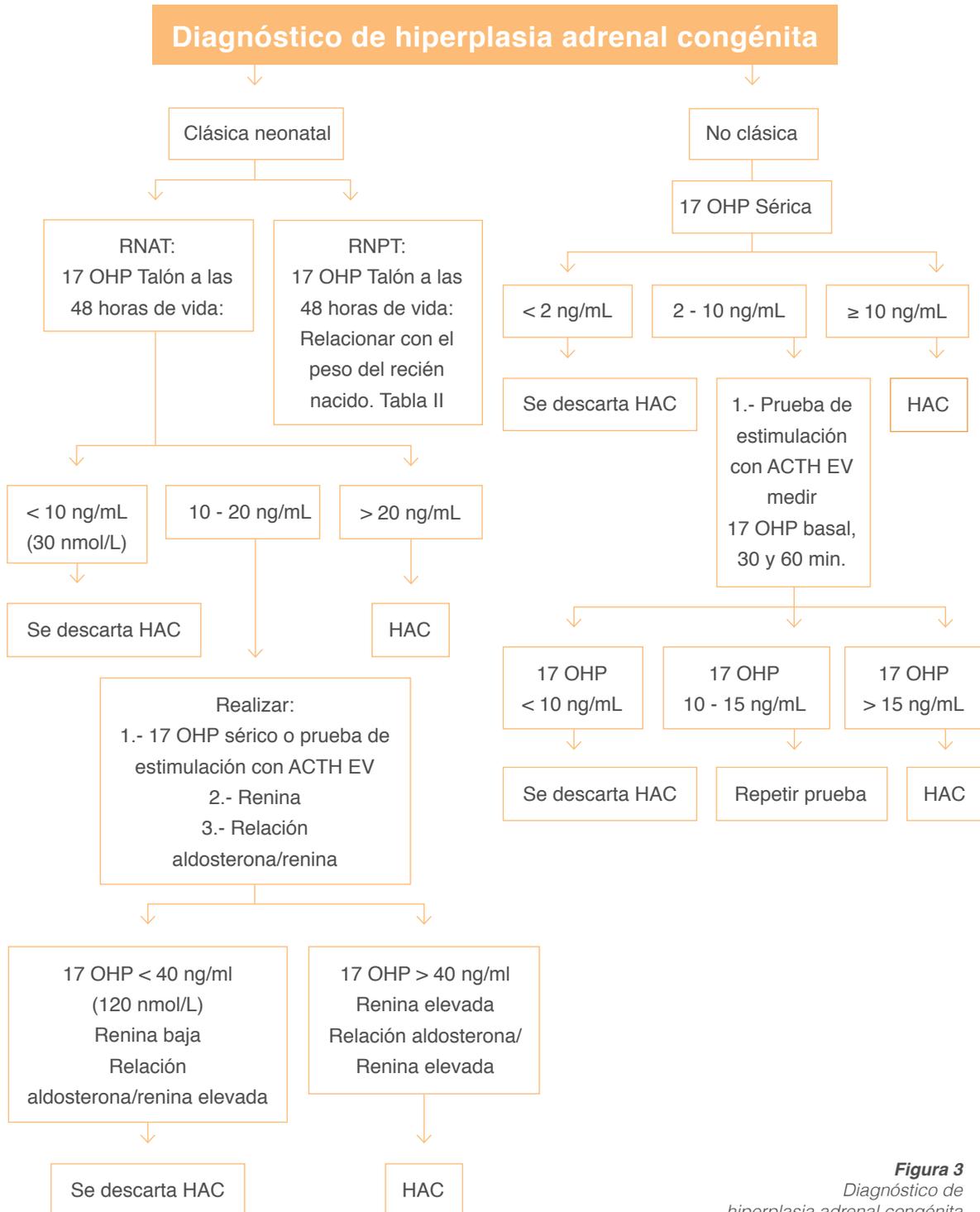


Figura 3
Diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita

En las formas no clásicas, usualmente en el pre-escolar, escolar o adolescente, el bloqueo es menos severo y la acumulación de 17-OHP puede ser muy variable. Un valor basal de 17-OHP menor de 2 ng/mL, descarta el diagnóstico de HSC No Clásica y mayor o igual a 10 ng/mL lo confirma. Si se trata de una paciente femenina que ya ha presentado su menarquia, la muestra se debe tomar en fase folicular temprana. El test de estimulación con ACTH endovenoso (Synacthen® 0,250 mg) está indicado con valores de 17-OHP entre 2 y 10 ng/mL, y se considera una prueba positiva para HSC No Clásica cuando los valores superan los 15 ng/mL tras el estímulo; valores entre 10 - 15 ng/mL requieren repetir la prueba o realizar estudio genético (Figura 3). En cualquier caso, el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético de las posibles mutaciones del gen responsable de la síntesis de la enzima 21- α -hidroxilasa, existiendo habitualmente una buena correlación genotipo-fenotipo^{1,3,4}; en nuestro medio no se realiza fácilmente la genotipificación, por lo que el diagnóstico se basa en la clínica y la bioquímica.

■ Tratamiento

Prenatal: en las gestaciones con riesgo de tener un hijo con hiperplasia suprarrenal virilizante, se ha conseguido frenar la producción de andrógenos suprarrenales fetales y disminuir la ambigüedad genital administrando dexametasona a la madre gestante, lo cual previene la virilización genital del feto. El tratamiento está indicado solo cuando existe un riesgo documentado de tener un hijo de sexo femenino afectado por una forma severa virilizante, usualmente en casos de antecedente de un hijo previo afectado por una forma severa o porque los padres tienen estudio genético y son portadores de una mutación severa; el tratamiento debe ir acompañado siempre de un diagnóstico genético prenatal^{3,4}. La dosis que se recomienda es 20 μ g/kg/día, divididos preferentemente en dos o tres dosis, sin sobrepasar 1,5 mg/día y comenzando antes de la séptima u octava semana de gestación. Al tener el resultado del estudio, si el sexo es varón o el genotipo indica que el feto mujer no es afectada, se debe interrumpir la dexametasona para minimizar los riesgos potenciales de toxicidad. La mayoría de los fetos femeninos tratados nacen con genitales normales o mínimamente virilizados, lo que evita la necesidad de cirugía reconstructiva. La misma aproximación al diagnóstico y tratamiento se aconseja en las familias con riesgo de déficit de 11- β -hidroxilasa, ya que un feto hembra puede presentar una severa virilización^{3,4,12,13}. No hay experiencia en nuestro servicio al respecto.

Tratamiento sustitutivo con glucocorticoides: todos los pacientes con déficit clásico de 21- α -hidroxilasa, así como los pacientes sintomáticos con las formas no clásicas, deben tratarse con glucocorticoides (GC), ya que así se suprime el exceso de secreción de CRH y ACTH, se sustituye la deficiencia de cortisol y se reduce el exceso de esteroides sexuales de origen adrenal. El objetivo es buscar la dosis mínima eficaz que garantice una adecuada supresión de los andrógenos suprarrenales con un mínimo de efectos colaterales. La hidrocortisona es el tratamiento más fisiológico, ya que tiene una potencia similar a la del cortisol endógeno y, por su corta vida biológica, se minimiza la afectación sobre el crecimiento y otros efectos adversos. Por ello, la terapia de elección en los niños es la hidrocortisona. Sin embargo, se debe señalar que ninguna de las pautas establecidas consigue un tratamiento sustitutivo ideal, ya que no es posible reproducir la perfecta relación fisiológica entre los pulsos de cortisol y la inhibición de la secreción de ACTH que se observa en condiciones normales^{3,4,14}.

Actualmente se proponen unas dosis de hidrocortisona de 10 a 15 mg/m²SC/día, aunque pueden variar en función de la edad y el estadio puberal del paciente. Durante la primera infancia pueden ser necesarias dosis más altas, así como durante la pubertad, pudiendo ser necesarias dosis de hasta 20 mg/m²SC/día. Un tratamiento excesivo y precoz con GC (dosis de hidrocortisona > 20 mg/m²SC/día) es potencialmente nocivo para el crecimiento. En el neonato con frecuencia son necesarias dosis suprafisiológicas para suprimir adecuadamente los andrógenos adrenales y minimizar la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal; ellos son tratados habitualmente con una dosis de 5 mg/día dividida en 3 dosis, lo que corresponde aproximadamente a 25 mg/m²SC/día. Las pautas recomendadas varían, pero la más habitual es fraccionar la dosis en 2 ó 3 tomas, con dosis superiores por la mañana. Otros autores recomiendan usar la mitad de la dosis por la noche al acostarse, ya que así se suprime el pico nocturno de ACTH, si bien no está demostrado su beneficio a largo plazo^{1,15}. En nuestro servicio la conducta a seguir en los neonatos es la administración de hidrocortisona a dosis de 20 a 25 mg/m²SC/día (usualmente 5 mg/día) y en niños mayores a dosis de 10 a 15 mg/m²SC/día, dividida en dos dosis iguales, matutina y vespertina.

Los adolescentes mayores y adultos pueden ser tratados con dosis moderadas de prednisona (5 - 7,5 mg/día o 6 mg/m²SC/día) o dexametasona (0,25 - 0,5 mg/día o 0,3 mg/m²SC/día), que no excedan el equivalente de 20 mg/m²SC/día de hidrocortisona. En los pacientes con HSC No Clásica sintomática está indicado

iniciar tratamiento en dosis bajas, generalmente la mitad de la dosis que en las formas clásicas y en una sola dosis nocturna^{3,4,7}. En mujeres, cuando la supresión de andrógenos adrenales es difícil con el tratamiento convencional de GC, el uso de antiandrógenos puede ayudar a reducir los efectos negativos de los andrógenos adrenales y a disminuir la dosis de GC; se ha usado con éxito la Flutamida a dosis de 125 - 250 mg/día, siempre acompañado de anticonceptivos orales y haciendo seguimiento de los valores de transaminasas¹⁶.

Los anticonceptivos orales solos, sin GC, pueden ser suficientes en adolescentes y mujeres adultas con HSC No Clásica que presentan oligomenorrea y acné o hirsutismo leve a moderado. Sin embargo, en aquellas mujeres que buscan fertilidad, un ciclo inicial del tratamiento con GC, puede ser beneficioso para disminuir el riesgo de anovulación persistente¹⁷.

Tratamiento sustitutivo con mineralocorticoides: los pacientes con pérdida salina requieren la administración concomitante de un mineralocorticoide. El más utilizado es la 9 α -fluorhidrocortisona, habitualmente a una dosis de 0,05 - 0,2 mg/día dividido en 2 ó 3 dosis. En nuestro servicio se usa la dosis de 0,1 mg/día de 9 α -fluorhidrocortisona en dosis única diaria. Se requieren suplementos de cloruro de sodio (1 - 2 g por día) durante el primer año de vida. La dosis de mantenimiento es de 70 - 90 μ g/m²SC/día. Aunque los pacientes con la forma virilizante simple secretan una cantidad adecuada de aldosterona y no tienen crisis de pérdida salina, con frecuencia necesitan tratamiento con mineralocorticoide, ya que presentan cifras elevadas de renina. El control adecuado de los valores de renina ayuda a la supresión adrenocortical y a reducir la dosis necesaria de GC. Los signos que indican sobredosificación son hipertensión y taquicardia, y en el laboratorio, la supresión de la actividad de renina plasmática (ARP) y alteración de electrolitos dados por elevación del sodio y disminución del potasio. Una dosificación excesiva de 9 α -fluorhidrocortisona también puede retrasar el crecimiento^{3,4}.

■ Evolución y seguimiento a largo plazo

El buen control terapéutico durante la infancia es fundamental para asegurar un crecimiento y desarrollo puberal normal y la ausencia de complicaciones a largo plazo. Los parámetros de vigilancia incluyen datos clínicos como: peso, IMC, talla y velocidad de crecimiento y paraclínicos como edad ósea, determinación de 17-OHP, testosterona total, Δ 4-androstenediona, ACTH, renina y electrolitos (sodio y potasio principalmente)^{14,18}.

Siempre es necesario un control clínico, debiendo mantener la velocidad de crecimiento y la maduración ósea lo más cercano a lo normal para su edad y sexo y vigilando muy de cerca la curva de peso y de IMC^{3,4}. La evidencia derivada de estudios observacionales sugiere que la estatura final de los pacientes con HSC tratados con glucocorticoides es inferior a la normal de la población y es más baja que lo que se podría predecir sobre la base de la altura de los padres¹⁹.

Debe considerarse seguimiento cada 3 - 4 meses, especialmente durante los períodos de rápido crecimiento, como la infancia y los años de la pubertad. La Rx de la mano debe ser realizada anualmente, para la evaluación de edad ósea. Además, en cada consulta se deben evaluar los signos de exceso de andrógenos, incluyendo el desarrollo de acné, hirsutismo o piel grasosa. El aumento de la velocidad de crecimiento con avance exagerado de la edad ósea es un indicador claro de subtratamiento, incluso en ausencia de otros signos físicos de exceso de andrógenos. Por el contrario, la disminución de la velocidad crecimiento puede ser una señal de sobretratamiento, especialmente si se observa que se produce en asociación con aumento de peso o retraso de la edad ósea, por lo que la dosis del medicamento debe ser ajustada²⁰.

La 17-OHP es el marcador clásico del déficit de 21- α -hidroxilasa; sin embargo, debido a su variación circadiana, no presenta una buena correlación con los criterios de control clínico, y pretender conseguir unos niveles de 17-OHP normales supone exponer al paciente a una sobredosificación, por lo que el objetivo es obtener un valor de 17 OHP alrededor de 2 ng/mL. La Δ -4-androstenediona es el precursor de los dos andrógenos principales, testosterona y dihidrotestosterona; presenta una variación circadiana menos importante y parece ser el esteroide sérico que presenta la mejor correlación con los criterios de control clínico, independientemente del sexo, tipo de HSC y del momento del día en que se toma la muestra²¹. La testosterona es uno de los esteroides finales y efectores de la acción androgénica suprarrenal; se ha mostrado su fiabilidad en el periodo prepuberal en ambos sexos y durante la pubertad en el sexo femenino, ya que en el sexo masculino hay una secreción testicular muy importante durante este periodo^{3,4,22,23}. La renina está elevada en los niños que presentan déficit clásico de la 21- α -hidroxilasa, tanto en las formas con pérdida salina como en las virilizantes simples, y su determinación es fundamental para un equilibrio correcto del tratamiento mineralocorticoideo y glucocorticoideo. En nuestro medio no contamos con esta determinación^{3,4,23,24}.

■ Otros déficits enzimáticos

Déficit de 11-β-hidroxilasa: P450c11: es la segunda forma más frecuente de HSC, representa aproximadamente 5 a 8% del total de casos, y se debe a una deficiente conversión de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona, respectivamente; ello produce un déficit de cortisol y un aumento de los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona. La forma clásica es semejante a la del déficit de 21-α-hidroxilasa en cuanto a la virilización de los genitales externos y difiere en que existe una acumulación de 11-desoxicorticosterona y de sus metabolitos con actividad mineralocorticoide, por lo que habitualmente no presenta pérdida salina sino tendencia a la hipertensión arterial, que cursa con supresión del eje renina-angiotensina. La forma No Clásica es muy rara y comprende la misma sintomatología que en el déficit de 21-α-hidroxilasa^{1,3,24}.

El diagnóstico hormonal se confirma por un aumento de los valores plasmáticos de 11-desoxicortisol los cuales se encuentran entre 10 - 20 ng/mL, y el incremento importante de los andrógenos (DHEA-S, androstenediona y testosterona). En la forma No Clásica, se necesita del estímulo de la ACTH para poner de manifiesto el aumento de la 11-desoxicorticosterona por encima de 10 ng/mL²⁴.

Déficit de 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa: es una forma poco frecuente de HSC que afecta la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos) tanto a nivel suprarrenal como gonadal, ya que su déficit impide el paso de pregnenolona a progesterona, de 17-hidroxipregnenolona a 17-hidroxiprogestero y de dehidroepiandrosterona a androstenediona. La forma clásica se presenta de una manera muy severa con insuficiencia suprarrenal y pérdida salina. Los niños con sexo genético masculino tienen una insuficiente masculinización por defecto de la síntesis de testosterona a nivel del testículo fetal y se presenta como un cuadro de trastorno de diferenciación sexual XY (micropene e hipospadia). En las mujeres, se describe la presencia de una moderada virilización intraútero por acúmulo de dehidroepiandrosterona (DHEA) por lo que se puede presentar en el nacimiento una hipertrofia del clítoris o fusión labial posterior (Prader I y II). Actualmente se acepta que la virilización de los genitales femeninos no es constante, suele ser leve o moderada y puede estar ausente incluso en las formas severas.

Se conoce una variabilidad en su presentación clínica, tanto en lo que se refiere a la ambigüedad genital como a la pérdida salina, que se correlaciona con una

diferente afectación enzimática. La forma No Clásica se presenta con un cuadro clínico de hiperandrogenismo que podría ser semejante a las demás formas No Clásicas de HSC. El diagnóstico hormonal se realizará según el perfil hormonal en el que destaca una acumulación significativa de los Δ -5-esteroides, especialmente de 17 OH pregnenolona y DHEA^{3,4,24}.

Déficit de 17- α -hidroxilasa: P450c17: la deficiencia de 17- α -hidroxilasa es caracterizada por el bloqueo de la síntesis de andrógenos y cortisol a nivel suprarrenal con la consiguiente hipersecreción compensatoria de ACTH y por la ausencia de esteroides sexuales a nivel gonadal. Los altos niveles de ACTH estimulan la síntesis de grandes cantidades de desoxicorticosterona, corticosterona y 18-hidroxicorticosterona a nivel de la glomerulosa suprarrenal. Estos esteroides, por su efecto mineralocorticoide, retienen sal y agua y secundariamente llevan a producir hipertensión arterial e inhibición del sistema renina-angiotensina. Además, el aumento de las concentraciones de desoxicorticosterona y corticosterona en la zona fasciculada pueden suprimir la producción de aldosterona de la zona glomerulosa, al igual como ocurre en la deficiencia de 11- β -hidroxilasa. La ausencia de esteroides sexuales determina una falta de diferenciación sexual masculina, que puede manifestarse como trastorno de diferenciación sexual XY, y en la mujer, por falta de caracteres sexuales secundarios (adrenarquia y pubertad) asociados a amenorrea primaria^{4,23,25,26}.

El diagnóstico se realiza tardíamente en los dos sexos, y se basa en los niveles disminuidos de todos los esteroides posteriores a la 17- α -hidroxilasa y la elevación de pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona y corticosterona^{3,4,23,25,26}.

Déficit de la proteína StAR: la HSC lipoidea es la forma más rara y más grave de HSC. Clásicamente se conoce como déficit de la enzima 20 - 22 - desmolasa, pero en los últimos años se ha demostrado que el gen de dicha enzima está intacto. Hoy se sabe que se debe a un defecto de la *steroidogenic acute regulatory protein* (proteína StAR), proteína esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria.

Existe un déficit grave de todos los esteroides tanto a nivel suprarrenal como gonadal. Los recién nacidos afectados se presentan invariablemente con genitales externos femeninos, independientemente del cariotipo, ya que en los sujetos XY el defecto de la esteroidogénesis en la zona gonadal produce una ausencia

de testosterona. En el período neonatal inmediato presentan un cuadro grave y agudo de pérdida salina e insuficiencia suprarrenal, muchas veces de evolución fatal si no se instaura un tratamiento adecuado^{3,4,24}. La hiperpigmentación de las mamas, zona periumbilical o línea alba es un signo de hipersecreción de ACTH que se presentan en el 75% de los casos. Sin embargo, la mayoría de las hembras afectadas 46,XX desarrollan una pubertad espontánea por la presencia de la esteroidogénesis parcialmente respetada a nivel ovárico, que se explicaría por la existencia de una doble vía del transporte del colesterol a las mitocondrias, una dependiente de la proteína StAR y otra independiente. El diagnóstico diferencial habrá que realizarlo con otras formas de HSC sobre todo con el déficit de la 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y con el déficit de 21- α -hidroxilasa, pero especialmente con la hipoplasia suprarrenal congénita. El estudio del tamaño de la suprarrenal es útil ya que en la hipoplasia ésta se encuentra disminuida, mientras que en la HSC lipoidea se encuentra aumentada de tamaño por el acúmulo citoplasmático de ésteres de colesterol²⁴. El diagnóstico se confirma con los valores de ACTH y renina muy elevados, mientras que todos los esteroides suprarrenales tales como el cortisol, progesterona, DHEA, 17-OHP, 17-hidroxipregnenolona y androstenediona, tanto basales como tras estímulo con ACTH están disminuidos o indetectables^{1,3,4,24}.

En la Tabla II se puede observar un resumen de los diferentes déficits enzimáticos y sus características clínicas por género¹.

TABLA II. Déficit enzimáticos, características clínicas por género y mutaciones				
Defecto enzimático	Clínica en niños	Clínica en niñas	Genética	Mutaciones
21-hidroxilasa, forma clásica perdedora de sal	- Genitales normales - Síndrome perdedora de sal en período neonatal - Adrenarquía prematura - Posible infertilidad	- Genitales ambiguos - Síndrome perdedora de sal en período neonatal	Cromosoma 8, p21.3	656 A/C-G (intrón 2) G110 Δ 8nt (exón 3) Cluster (exón 6) Q318X (exón 8) R356W (exón 8)
21-hidroxilasa, forma clásica virilizante simple	- Genitales normales - Pene alargado - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Adrenarquía prematura - Posible infertilidad	- Genitales ambiguos - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Posible infertilidad	Cromosoma 8, p21.3	656 A/C-G (intrón 2) L172N (exón 4) R356W (exón 8)

21-hidroxilasa, forma no clásica o de presentación tardía	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Clitoromegalia - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	Cromosoma 8, p21.3	P3OL (exón 1) 656 A/C- (intrón 2) V281L (exón 7)
3- α hidroxisteroide deshidrogenasa*	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Síndrome perdedora de sal 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Síndrome perdedora de sal 	Cromosoma 1, p13.1	AB2T (exón 3) V248N (intrón 4) Y253 (exón 4)
11- α hidroxilasa*	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión - Pene elongado - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Adrenarquia prematura 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Hipertensión - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	Cromosoma 8, q21-22	W116X (exón 2) T318M (intrón 3) R448H (exón 8)
17 α hidroxilasa* 17- 20 liasa	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos o de aspecto completamente femenino - Hipertensión - Hipopotasemia - Retraso puberal 	<ul style="list-style-type: none"> - Pubertad retrasada - Amenorrea primaria - Hipertensión - Hipopotasemia 	Cromosoma 10, q24-25	W17X (exón 1) S106P (intrón 2) E184 (exón 3)
Hiperplasia lipoidea congénita	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos o de aspecto completamente femenino - Hiperpigmentación - Síndrome perdedora de sal - Retraso puberal 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperpigmentación - Síndrome perdedora de sal - Retraso puberal y amenorrea primaria 	Cromosoma 8, p11.2	236 Δ A (exón 3) R193X (exón 5) C256X (exón 7)

*Tanto en el déficit de 3- β -hidroxisteroide deshidrogenasa como en el de 11- β -hidroxilasa, se han descrito recientemente formas de presentación tardía que se manifiestan clínicamente como adrenarquia prematura, aceleración del crecimiento y la edad ósea, aparición de acné y en las niñas por amenorrea o irregularidades menstruales cuando alcanzan la adolescencia.

Tomado de referencia 1

Referencias bibliográficas

1. Soriano L, Velázquez M. Hiperplasia suprarrenal congénita. Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. *Pediatr Integral* 2007;XI(7):601-610.
2. Rey Liste MT, García Caeiro AL. El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia. Santiago de Compostela, 2004.
3. Labarta J, Bello E, Ferrández Á, Mayayo E. Hiperplasia suprarrenal congénita: diagnóstico, tratamiento y evolución a largo plazo. *Endocrinol Nutr* 2004;51:359-373.
4. Labarta J, Muñoz A, Ferrández Á. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011; 1:117-28.
5. Merino PM, Codner E. Hiperplasia suprarrenal congénita no-clásica: avances en la detección, diagnóstico, conducta y tratamiento. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2010; 3: 36-42.
6. Bocheha T, Bilharinho B. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Pombo M, Tratado de endocrinología pediátrica. Editorial McGraw-Hill. 4ta edición. Madrid 2010: 662-672.
7. Alonso M, Ezquieta B. Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica o tardía. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012; 3 (Suppl 1):61-73.
8. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010:625105.
9. Warman M, Rivarola M, Belgorosky A. Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) Déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. *Rev Endocrinol Ginecol Reprod* 2008;29-34.
10. Bobadilla PV, Demesa R, Valdés A, García JF, Núñez JA. Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa. Reporte de un caso. *Arch Inv Mat Inf* 2011;III:3-8.
11. Trapp CM, Speise PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18:166-170.
12. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:193-208.
13. New MI. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States Experience. *Endocr Metab Clin North Am* 2001; 30:1-13.
14. Rodríguez A, Rodríguez J, Dobón P, Minguez C, Rodríguez A. Hiperplasia adrenal congénita por defecto de 21- hidroxilasa. *Acta Pediatr Esp* 2001;59:497-510.
15. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/LWPES CAH Working group. Consensus statement on 21 hydroxylase deficiency from European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002;58:188-195.
16. Claahsen-van der Grinten H.L, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Hermus AR. Congenital adrenal hyperplasia-pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther* 2011;132:1-14.
17. Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 116-126.
18. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5:490-498.
19. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourehchi MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:4161-4172.
20. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem* 2010; 56:1245-1251.
21. Kang MJ, Kim SM, Lee YA, Shin CH, Yang SW. Relationships of basal level of serum 17-hydroxyprogesterone with that of serum androstenedione and their stimulated responses to a low dose of ACTH in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1454-1460.
22. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:77-82.

23. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38:699-718.
24. Ezquieta B, Gonzalez J, Labarta J, Vilalta N. Hiperplasia suprarrenal congénita. Sociedad española de endocrinología pediátrica. Capítulo 17. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/documentos/consenso/cap17.pdf>. Accesado en Octubre 2013.
25. Fardella C. Hiperplasia suprarrenal congénita *Rev Chil Pediatr* 2001;72: 408-415.
26. Alba L, Colombi L, de Cross G, Leiderman S, Pasqualini T. Hiperplasia adrenal congénita en adolescentes y adultos. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2009; 46: 71-74.

Capítulo IV

Tiroides y paratiroides



TEMA 13.
Nódulo tiroideo



TEMA 14.
Bocio multinodular



TEMA 15.
Hipoparatiroidismo

TEMA 13

Nódulo tiroideo

Y. Zerpa, M. Vergel, J. Azkoul, V. Gil.

199	■	Introducción
200	■	Presentación clínica
201	■	Estudios de laboratorio
201	■	Gammagrafía tiroidea
202	■	Ultrasonido tiroideo
204	■	Evaluación citológica - PAAF
205	■	Técnica de realización de PAAF
205	■	Tratamiento
208	■	Referencias bibliográficas

Introducción

Los nódulos tiroideos son masas localizadas, de consistencia generalmente firme y que pueden distinguirse del resto del parénquima de la glándula tiroides. Ante todo nódulo, se plantea siempre el diagnóstico diferencial entre un proceso benigno o maligno para definir de una manera certera el tratamiento definitivo que garantice la seguridad y tranquilidad para el paciente. Por tal motivo, nuestra unidad de endocrinología realizó la guía que presentamos a continuación, basándonos en la revisión de las propuestas y consensos de las diferentes asociaciones internacionales como: la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos (AME), la Asociación Europea de Tiroides (ETA), y también se tomaron en consideración los lineamientos propios de nuestra unidad ajustados a nuestras necesidades y limitaciones, con la finalidad de unificar criterios y pautas en el diagnóstico y tratamiento de esta patología frecuente en nuestro medio.

Se conoce como nódulo tiroideo al aumento focal de volumen y consistencia, de la glándula tiroides, que se detecta por palpación o mediante estudios de imagen, y cuyas características permiten su distinción del resto del parénquima^{1,2}. La incidencia del nódulo tiroideo es más alta con la edad, en personas provenientes de áreas con deficiencia de yodo, en mujeres, y después de exposición a radiación³. Estudios han revelado una prevalencia de nódulo tiroideo a la palpación del 3 al 7% en la población general, por ultrasonido entre un 20 a 76% y datos en autopsia reportan una prevalencia del 8 al 65%^{1,3-6}. En Venezuela, Figueroa y col en el año 2001, registraron un 13% de patología nodular por técnica palpatoria en población asintomática con ingesta suficiente de yodo en la dieta, mientras que este porcentaje alcanzó un 22% cuando se usó la ecografía como método diagnóstico⁶.

Las causas de nódulo tiroideo benignas o malignas más comunes se enumeran en la Tabla I⁷⁻¹⁰. Todo nódulo tiroideo > 1cm debe ser evaluado, sin embargo, los nódulos < 1cm serán sospechosos cuando se encuentren asociados a factores de riesgo y en presencia de hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad^{3,11-14}.

La importancia del estudio del nódulo tiroideo radica en la necesidad de excluir cáncer tiroideo, el cual se presenta en un 5 - 10% de los casos^{11,12,15}.

TABLA I. Causas del nódulo tiroideo	
Causas benignas	
	Nódulo coloide
	Tiroiditis de Hashimoto
	Quiste simple o hemorrágico
	Adenoma folicular
	Tiroiditis subaguda
Causas malignas	
	Carcinoma derivado de células foliculares: Carcinoma papilar, folicular, anaplásico.
	Carcinoma derivado de células C: Carcinoma medular.
Primarias	Linfoma tiroideo
Secundarias	Carcinoma metastásico

Adaptado de referencias 7-10

■ Presentación clínica

Al detectarse un nódulo tiroideo por palpación o por estudio de imágenes, se debe realizar una historia clínica y un examen físico cuidadoso enfocado especialmente en cuello, con el fin de describir las características del nódulo¹⁶.

Se debe interrogar el tiempo de aparición, patrón de crecimiento, presencia de dolor, disfonía, disfagia, disnea, adenopatías cervicales, embarazos recientes, antecedentes de radiación en cabeza y cuello, así como antecedentes familiares de cáncer de tiroides y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), todos estos, factores de riesgo de enfermedad tiroidea maligna^{7,13,15}. En la Tabla II se mencionan los factores asociados a malignidad.

TABLA II. Factores sugestivos de malignidad en nódulo tiroideo

Historia de radiación en cabeza y cuello
Historia familiar de carcinoma papilar y medular de tiroides, MEN2.
Edad < 20 ó > 70 años
Sexo masculino
Adenopatías cervicales
Nódulo duro adherido a planos profundos
Crecimiento rápido del nódulo
Síntomas compresivos: disfagia, disnea, entre otros
Parálisis de cuerdas vocales (disfonía)
Nódulo único \geq 4 cm

Adaptado de referencias 3,7

■ Estudios de laboratorio

La realización de exámenes como tirotropina (TSH), T4 libre (T4L) y T3 libre (T3L), dependen de la presentación clínica. En caso de valores de TSH disminuidos, se deben medir T3L y T4L; si por el contrario la TSH se encuentran elevada se solicita T4L y anticuerpos anti-tiroperoxidasa (Anti-TPO). La solicitud de anti-tiroglobulina (Anti-Tg) debe restringirse a aquellos casos que se sospeche tiroiditis linfocítica crónica con anti-TPO normales. La tiroglobulina no está indicada en la evaluación de nódulos tiroideos^{3,11}. Igualmente, no se recomienda la medición de calcitonina en la evaluación inicial del paciente con nódulo tiroideo¹¹, pero es obligatorio solicitarla en caso de pacientes con historia familiar de carcinoma medular de tiroides, MEN2 o feocromocitoma^{3,12,13}.

■ Gammagrafía tiroidea

El gammagrama tiroideo es más costoso y menos específico que el ultrasonido en la detección de lesiones malignas. Según la ATA solo se recomienda la gammagrafía en caso de TSH suprimida para confirmar la presencia de nódulo hiperfuncionante^{1,11,12}; éstos nódulos hiperfuncionantes o calientes representan el 8% de los casos, y entre el 1 - 5% pueden ser malignos^{1,4,17}. Los nódulos hipocaptantes o fríos representan el 80 - 85% de los nódulos tiroideos, resultando malignos del 10 - 15% de los mismos^{4,17,18}. La gammagrafía tiroidea se utiliza además para descartar tejido tiroideo ectópico, bocio retroesternal o metástasis, ya que es el único estudio que permite la evaluación de la función tiroidea residual y la detección de áreas de tejido tiroideo funcionante autónomo^{1,3,19,20}.

■ Ultrasonido tiroideo (US)

El ultrasonido de alta resolución (transductor de 7 - 15 MHz) es el método más sensible para detectar lesiones tiroideas, permite medir sus dimensiones, identificar su estructura y evaluar los cambios del parénquima^{1,3,15,19,20}. El US asociado a Doppler proporciona además, información acerca del aumento de la vascularidad y la presencia de cortocircuitos arteriovenosos¹.

El US no debe ser utilizado en la población general como método de despistaje, solo está indicado como método complementario en presencia de factores de riesgo⁷. Existen características ultrasonográficas del nódulo tiroideo que se asocian a malignidad y son consideradas al momento de elegir el nódulo para la realización de la punción y aspiración con aguja fina (PAAF) (Tabla III)^{7,20-22}.

TABLA III. Características ultrasonográficas asociadas a malignidad en nódulo tiroideo		
	Sensibilidad %	Especificidad %
Hipoecogenicidad	26,1 - 59,1	85,8 - 95,0
Microcalcificaciones	26,5 - 87,1	43,4 - 94,3
Márgenes irregulares o ausencia de halo	17,4 - 77,5	38,9 - 85,0
Sólido	69,0 - 75,0	52,5 - 55,9
Vascularidad intranodular	54,3 - 74,2	78,6 - 80,8
Aumento del diámetro antero-posterior en relación al transversal	32,7	92,5

Adaptado de referencias 7,20,21

De acuerdo a estas características, se cataloga el nódulo en la clasificación TIRADS, utilizada para identificar los nódulos que deben ser evaluados por PAAF y establecer la probabilidad de malignidad. El patrón ultrasonográfico que define riesgo de malignidad según la clasificación TIRADS se especifica a continuación²²:

TIRADS 1:

- Glándula tiroidea normal.

TIRADS 2:

Lesión benigna, incluye:

- Quiste coloide típico, áreas anecoicas y manchas hiperecogénicas.
- Nódulo mixto, no encapsulado con apariencia de malla, dado por áreas sólidas isoecoicas y manchas hiperecogénicas.

- Nódulo mixto, no encapsulado, isoecoico, con manchas hiperecoicas y vascularizado.

TIRADS 3:

Nódulo probablemente benigno, incluye:

- Nódulo hiper, iso o hipoecoico, parcialmente encapsulado con vascularización periférica, con aspecto sugestivo de tiroiditis de Hashimoto.

TIRADS 4a:

Nódulo indeterminado, incluye:

- Patrón neoplásico simple, nódulo sólido o mixto hiper, iso o hipoecoico sin calcificaciones, rodeado por fina cápsula.
- Patrón de Quervain, lesión hipoecoica con bordes mal definidos sin calcificaciones.
- Patrón neoplásico sospechoso; nódulo hiper, iso o hipoecoico, hipervascularizado, rodeado por cápsula gruesa y con calcificaciones.

TIRADS 4b:

Nódulo sospechoso para malignidad, incluye:

- Nódulo sólido hipoecoico, no encapsulado, con forma y márgenes mal definidos, vascularizado y con o sin calcificaciones.

TIRADS 5:

Nódulo compatible con malignidad, incluye:

- Nódulo sólido, no encapsulado, iso o hipoecoico, hipervascularizado y con múltiples calcificaciones periféricas.

TIRADS 6:

Nódulo maligno, incluye:

- Nódulo mixto, isoecoico, hipervascularizado y no encapsulado con o sin calcificaciones y sin manchas hiperecoicas, que ya han sido confirmados por biopsia previa.

En la Tabla IV, se presenta la posibilidad diagnóstica y el porcentaje de frecuencia de benignidad o malignidad de la clasificación TIRADS; los nódulos TIRADS 2 no necesitan la realización de PAAF, los nódulos TIRADS 3 requieren seguimiento en el tiempo, y algunos de estos necesitarán PAAF si presentan crecimiento o

factores personales o familiares asociados a malignidad. Los nódulos catalogados como sospechosos o probablemente malignos, TIRADS 4 y 5 deben ser evaluados por PAAF y generalmente son resueltos quirúrgicamente.

TABLA IV. Clasificación TIRADS		
TIRADS 1	Glándula tiroidea normal	
TIRADS 2	Condición benigna	0% de malignidad
TIRADS 3	Nódulo probablemente benigno	< 5% de malignidad
TIRADS 4	Nódulo sospechoso	5 - 80% de malignidad
	TIRADS 4a	5 - 10% de malignidad
	TIRADS 4b	10 - 80% de malignidad
TIRADS 5	Nódulo probablemente maligno	> 80% de malignidad
TIRADS 6	Incluye diagnóstico de malignidad por biopsia	

Tomado de referencia 22

Los incidentalomas son nódulos tiroideos no palpables que se ponen en evidencia en estudios realizados durante la búsqueda de patologías no tiroideas (US, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones - PET, doppler carotideo). Los incidentalomas < 1 cm, deben evaluarse solo cuando se encuentran asociados a otros factores de riesgo y en presencia de hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad; cuando se localiza un incidentaloma por PET, la frecuencia de malignidad es hasta del 67%, por lo cual éste nódulo tiroideo, debe ser posteriormente evaluado por US y PAAF^{3, 11,14,23}.

■ Evaluación citológica - PAAF

La evaluación citológica por PAAF, se considera en la actualidad el mejor método costo-efectivo para distinguir entre nódulo tiroideo benigno y maligno. Numerosos estudios han reportado una sensibilidad de 65 - 100% y una especificidad de 70 - 100%^{16,24,25}. Su uso ha permitido disminuir el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias¹. Para un adecuado diagnóstico citológico, la muestra debe contener un mínimo de 6 grupos de células bien preservadas y cada grupo debe estar formado por al menos 10 células^{1,3,7,16}. Según los resultados la PAAF se clasifica en^{3,26,27}:

- **Clase 1:** No diagnóstica (10 - 15%): en caso de insuficiente número de células, presencia de fluido quístico o sanguinolento y técnica inadecuada de extendidos o de preservación de muestras.

- **Clase 2:** Benigna (60 - 80%): se corresponde a nódulos coloides, hiperplásicos, quísticos y tiroiditis linfocíticas o granulomatosas.
- **Clase 3:** Lesiones foliculares (10 - 20%): hiperplasia adenomatosa, carcinoma o adenoma folicular, carcinoma de células de Hürthle, variante folicular de carcinoma papilar.
- **Clase 4:** Sospechosa (2,5 - 10%): son muestras con adecuada celularidad pero que sus hallazgos no permiten definir un criterio de malignidad.
- **Clase 5:** Maligna (3,5 - 10%): en caso de carcinoma papilar, medular, anaplásico, linfoma o metástasis.

Se debe realizar PAAF guiada por US cuando el resultado de la citología realizada por palpación no ha sido diagnóstica, ante la presencia de un nódulo complejo (mixto o predominantemente quístico), nódulos de localización posterior o de pequeño tamaño (< 1,5 cm) con hallazgos ultrasonográficos sugestivos de malignidad y/o presencia de adenopatías cervicales^{7,25,28,29}. La tasa de falsos negativos con las PAAF que se realizan por palpación es de un 5% y disminuye a 0,6% cuando se realiza guiada por US¹².

■ Técnica de realización de PAAF

En la evaluación inicial de las lesiones tiroideas, la PAAF puede realizarse por palpación, o guiada por ultrasonido. Luego de explicarle al paciente el procedimiento, se ubica en posición de decúbito dorsal con el cuello en hiperextensión y se realiza asepsia con alcohol¹. Se le solicita al paciente que no respire ni hable mientras se introduce la aguja, no se requiere anestesia local³⁰, se ubica el área del cuello donde se palpa el nódulo y se asegura entre los dedos; realizando presión en el sitio de punción. La citología se realiza con aguja calibre número 21 a 27 (la más común es la número 25) y jeringa de 20 cc^{1,15,16,30}, se hacen 2 a 3 punciones solo con aguja (técnica sin aspiración o por capilaridad) o utilizando succión constante o intermitente (técnica con aspiración). Con el material obtenido se elaboran 2 a 4 extendidos por punción, en láminas de portaobjetos, y se fijan con alcohol o fijador comercial en aerosol, se tiñen y se interpretan por el patólogo¹.

■ Tratamiento

La conducta a seguir según el resultado de la citología se describe a continuación y se resume en la Tabla V y Figura 1.

TABLA V. Clasificación del diagnóstico citológico del nódulo tiroideo según AACE/AME/ETA

Categoría diagnóstica	Conducta sugerida
Clase 1: No diagnóstica	Repetir PAAF guiada por US
Clase 2: Benigna	Seguimiento clínico y por US del tamaño Repetir PAAF si existe aumento del tamaño del nódulo (> 20%)
Clase 3: Lesiones foliculares	Cirugía
Clase 4: Sospechoso	Cirugía Biopsia por congelación: Positivo (Se recomienda tiroidectomía total*) Negativo (Se recomienda tiroidectomía parcial*)
Clase 5: Maligno	Cirugía (Se recomienda tiroidectomía total) Manejo multidisciplinario en caso de linfomas o metástasis

AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos. AME: Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos
ETA: Asociación Europea de Tiroides * Recomendación de nuestra Unidad de Endocrinología del IAHULA
Adaptado de referencia 3

1. PAAF no diagnóstica: en más de tres oportunidades en nódulo palpable debe ir a corrección quirúrgica. En lo posible realizar biopsia transoperatoria^{14,18}.
2. Nódulos con PAAF benigna:
 - En nódulos < 1 ó > 1 cm se realizará evaluación clínica y ecográfica entre 6 meses a un año. Anualmente se solicitará US, TSH y PAAF si las características ecográficas lo sugieren^{3,18}.
 - La terapia supresiva parece ser efectiva en nódulos < 2,5 cm de reciente aparición, con predominio coloide y que no tengan evidencia de autonomía^{1,3,11-13,15}. Según la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, en estudios prospectivos se demostró la reducción de más de 50% del tamaño de los nódulos en pacientes tratados, por lo que justifican su uso en pacientes jóvenes, con nódulos de reciente aparición, menores a 2,5 cm¹. Sin embargo, este tratamiento no está indicado en pacientes con enfermedades cardiovasculares, óseas o de edad avanzada. AACE, AME, ETA, ATA, y otros autores, no recomiendan la terapia supresiva de manera rutinaria^{3,11-13,15}.
 - En aquellos pacientes con PAAF benigna pero con factores de riesgo como síntomas compresivos, sexo masculino, crecimiento progresivo del nódulo, características ultrasonográficas sospechosas de malignidad, irradiación previa de cabeza y cuello o trastornos cosméticos, el tratamiento indicado es la cirugía, en lo posible se debe realizar biopsia por congelación transoperatoria para decidir la extensión de la misma^{3,13,14}.
 - La ablación con láser solo es realizada en centros especializados y en pacientes con contraindicación para la cirugía^{3,6}.

3. Nódulos con PAAF sospechosa para malignidad: el tratamiento indicado es la cirugía, en algunos casos se recomienda la biopsia por congelación transoperatoria para decidir la extensión de la cirugía^{3,10,18}, excepto en las lesiones foliculares donde es necesaria la evaluación completa de la pieza operatoria.
4. Nódulos con PAAF maligna: la conducta siempre será quirúrgica y se recomienda la tiroidectomía total en todos los casos. En el carcinoma bien diferenciado y/o carcinoma medular se seguirán los lineamientos planteados según sea el caso; en el carcinoma anaplásico, linfoma y lesiones metastásicas se deben realizar estudios de extensión preoperatoria para planificar el tipo y extensión de la cirugía³.

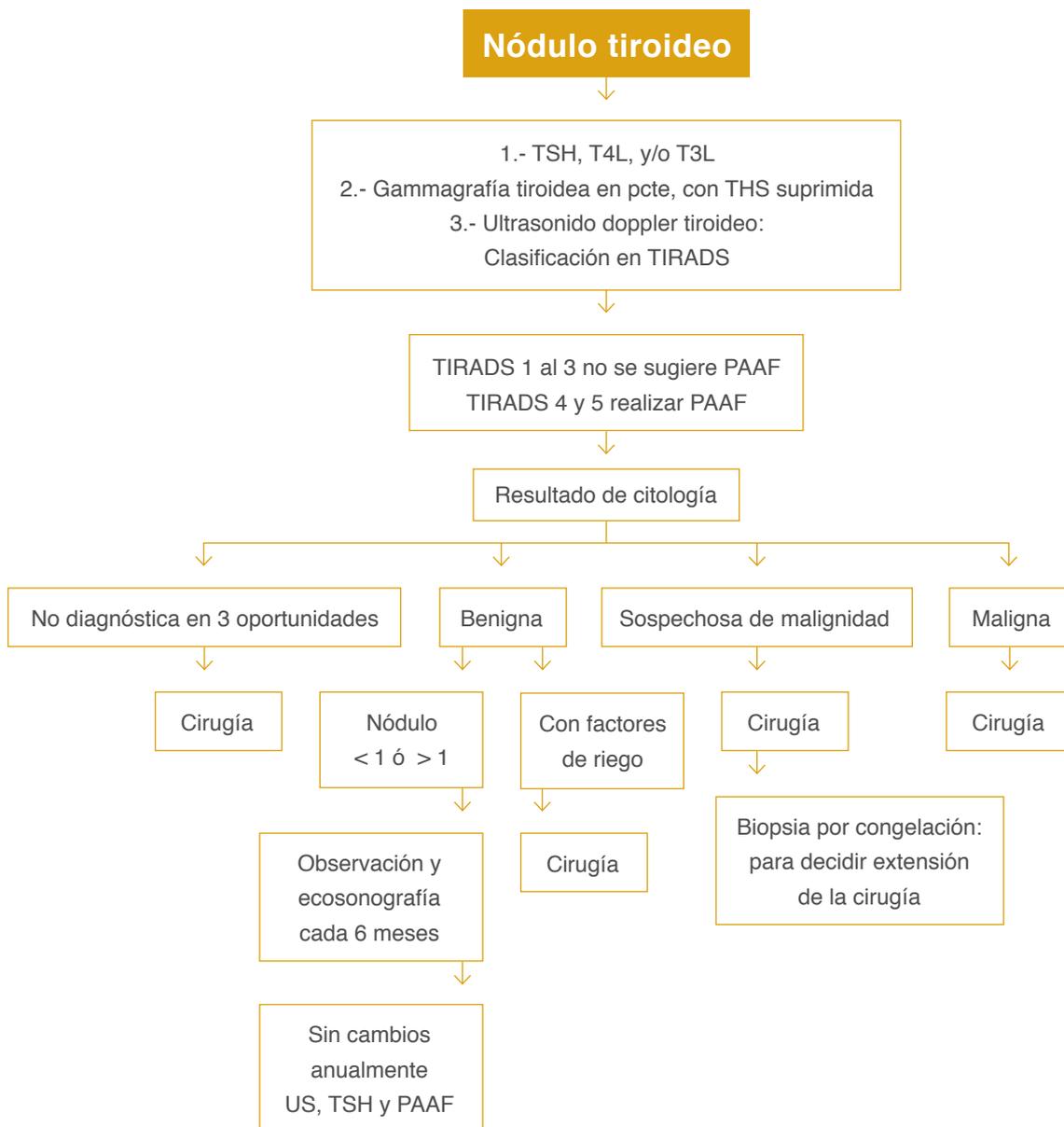


Figura 1
Diagnóstico y tratamiento del Nódulo Tiroideo

Referencias bibliográficas

1. Rivera-Moscoso R, Hernández-Jiménez S, Ochoa-Sosa A, Rodríguez-Carranza S, Torres-Ambriz P. Diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2010; 18: 34-50.
2. Pallardo Rodil B, Pallardo Sánchez L. Protocolo diagnóstico y terapéutico ante el nódulo tiroideo aislado. *Medicine* 2004; 9:892-895.
3. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 2010; 16(Suppl 1):1-43.
4. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol* 2008;159:493-505.
5. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, Sebo TJ. Sonography of thyroid nodules a “ classic pattern” Diagnostic approach. *Ultrasound Q* 2005; 21:157-165.
6. Figueroa L, Baldone R, Palermo C. Thyroid Finding in asymptomatic adults in Venezuela: A Clinical, laboratory and ultrasonographic study. En libro de ponencias: 73 rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Washington, DC; 2001:226.
7. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:707-735.
8. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-1771.
9. Ross DM. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. In: Rose BD, editor. *Wellesley (MA): UpToDate*; 2005.
10. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Non surgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:384-394.
11. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
12. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, Rosário PW, Vaisman M. Nódulos de Tiroide e Câncer Diferenciado de Tiroide: Consenso Brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51:867-893.
13. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniscze H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Wohlk N, Tomimori E. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:1167-1175.
14. Miller MC. The patient with a thyroid nodule. *Med Clin North Am* 2010;94:1003-1015.
15. García J, Pérez A, Mata JF, Lugo J, García F, Altimari R, Perfetti W, Baffi R, Garriga E, Palmucci G, Figueroa L, García F, Chocron S, Saba T, Maulino N, Duarte L, De Hurtado E, Briceño M, Bermúdez A, Jaimes L, Homez B, Frontado F, Suniaga M, Manzo A, Contreras I, Gledhill T, Paris M, Gallegos E, Mejia M, Mora E, Estevez J. Reunión de consenso en cáncer diferenciado del tiroides. *Rev Venez Oncol* 2005;17(4):229-240.
16. Pedroza A. Manejo del nódulo tiroideo: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir* 2008; 23:100-111.
17. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist* 2008;13:105-112.
18. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:229-238.
19. Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:463-478.

20. Coltrera MD. Evaluation and imaging of a thyroid nodule. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:37-56.
21. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubillet PM, Evans DB, Goellenr JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN; Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:790-800.
22. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1748 -1751.
23. Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. The endocrine Society. Uptodate 2010.
24. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:901-911.
25. Stojadinovic A, Peoples GE, Libutti SK, Henry LR, Eberhardt J, Howard RS, Gur D, Elster EA, Nissan A. Development of a clinical decision model for thyroid nodules. *BMC Sur* 2009;9:1-12.
26. Guidelines for the management of thyroid cancer. British Thyroid Association http://www.british-thyroid-association.org/news/Docs/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf (2007).
27. Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:354-361.
28. Roldán P, Vílchez F J, Vallejo E, Martínez D. Protocolo diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo. *Medicine* 2012;11:836-839.
29. Capriata E. Análisis crítico del reporte BETHESDA para informes de citología tiroidea. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2011;48(Suppl):12-51.
30. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, Duick DS, Guglielmi R, Halminton CR Jr, Zeiger MA, Zini M; AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinology and Associazione Medici Endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.

TEMA 14

Bocio multinodular

Y. Rincón, J. Pacheco, M. Mederico, R. Gómez.

- 211 ■ Introducción
- 211 ■ Manifestaciones clínicas e historia natural
- 212 ■ Evaluación diagnóstica
- 213 ■ Gammagrafía tiroidea
- 213 ■ Citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)
- 214 ■ Tratamiento del bocio multinodular no tóxico (BMNNT)
- 214 ■ Terapia supresiva con levotiroxina
- 215 ■ Terapia metabólica con radioyodo convencional
- 216 ■ Tratamiento quirúrgico
- 217 ■ Tratamiento del bocio multinodular tóxico
- 218 ■ Tratamiento con radioyodo
- 219 ■ Tratamiento quirúrgico
- 220 ■ Referencias bibliográficas

Introducción

El término bocio se refiere a un crecimiento anormal de la glándula tiroides que ocurre en 2 diferentes variantes: hipertrofia difusa y lesiones nodulares (multinodulares o nódulo solitario)¹, siendo esta última, más frecuente en pacientes de mayor edad. El bocio multinodular (BMN) es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, donde el déficit de yodo es la condición más importante². Baltisberger y col observaron que la corrección de la deficiencia de yodo puede disminuir la prevalencia de bocio multinodular no tóxico (BMNNT) hasta en un 73%³. Otros factores involucrados en el desarrollo de esta patología incluyen el sexo femenino, la exposición a radiaciones y el hábito tabáquico, el cual debido al aumento de los niveles de tiocianato compite con la captación y organificación del yoduro a nivel de la tiroides⁴.

En áreas con suficiencia de yodo, se estima que 4 a 8% de la población general presenta nódulos palpables al examen físico, esta prevalencia aumenta cuando se emplea la ecografía del cuello como método diagnóstico (10 - 31%) y aún más elevada cuando se evalúan series de autopsias (50%)⁵.

A diferencia de los nódulos solitarios, el BMN representa un grupo mixto de entidades nodulares, coexistiendo nódulos con diferentes grados de funcionabilidad. El balance de esto, determina el estatus clínico de un paciente en particular⁴.

Manifestaciones clínicas e historia natural

La presentación clínica del BMN depende de la localización, tamaño y función de la tiroides⁶. La tasa de crecimiento anual del bocio es de 0 a 20% y la incidencia de hipertiroidismo a los 5 años en estos pacientes es de alrededor de 10%^{2,7}; esta hiperfunción tiroidea se desarrolla de forma insidiosa y usualmente está precedida por un bocio eufuncionante de larga evolución. Se han descrito áreas autónomas en hasta un 40% de los bocios eufuncionantes en zonas con déficit de yodo⁴. Así mismo, se ha observado relación entre el tamaño de los nódulos y

el desarrollo de hipertiroidismo, 20% más de riesgo de tener tirotoxicosis si los nódulos son mayores de 3 cm en contraposición con un 2 - 5% de riesgo si son menores de 2,5 cm⁸. Otras manifestaciones clínicas se relacionan con la compresión local (disfagia, tos o disnea) y deformidades cosméticas⁹.

■ Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de una lesión tiroidea durante el examen clínico o ultrasonido trae consigo una serie de preguntas en cuanto al manejo individual, más aún, cuando es detectada durante procedimientos imagenológicos por otras razones médicas (incidentalomas)¹⁰.

Las pautas de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la Asociación Europea de Tiroides (ETA) así como la del consenso venezolano de cáncer de tiroides muestran restricciones en la elección de las pruebas de laboratorio. La mayoría de los expertos, solicitan inicialmente niveles séricos de TSH como prueba inicial y solo asociada a T₄L cuando existe fuerte sospecha de disfunción tiroidea^{11,12}; otros incluyen T₃L cuando se trata de un cuadro de hipertiroidismo leve en el que se encuentra un valor de TSH bajo con niveles de T₄L normal, pudiendo esto representar, un estado temprano de hipertiroidismo a T₃¹³. Los anticuerpos anti-tiroideos (anti-TPO y anti-TGO) son solicitados de forma rutinaria, ya que 10% de la población tiene resultados positivos, pudiendo coexistir la presencia de enfermedad autoinmune y BMN⁹. El nivel de Tiroglobulina aunque se correlaciona con el tamaño del bocio, tienen poco o ningún valor diagnóstico por lo que no se evalúa de forma rutinaria. La calcitonina sérica solo debe ser solicitada cuando exista historia familiar de cáncer medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o feocromocitoma¹⁴.

La evaluación de la glándula tiroides puede hacerse usando distintas técnicas imagenológicas. Estas incluyen la radiografía simple de cuello, la gammagrafía, el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear. Cada una de estas técnicas tienen sus ventajas y limitaciones y generalmente no hay indicaciones clínicas absolutas para realizar cualquiera de estos estudios en la mayoría de los pacientes¹⁵.

Actualmente, el ultrasonido (US) de alta resolución es el método de elección para la evaluación de volumen y lesiones tiroideas. Los principales criterios a tomar

en cuenta son: tamaño, patrón ecográfico, microcalcificaciones, delimitación y diferenciación sólido/quístico¹. Por otra parte, el ultrasonido doppler color evalúa la vascularidad de las lesiones nodulares, de gran ayuda para evaluar riesgo de malignidad, así, cuando el flujo es mayor en el interior del nódulo con respecto al tejido tiroideo periférico es sugestivo de malignidad¹⁶. En nuestro Servicio se usa el sistema *Thyroid Imaging and Data System* (TIRADS), introducido en el 2009, el cual categoriza el riesgo de malignidad según las características ecográficas de los nódulos, estableciendo los grupos susceptibles que deben ser estudiados por citología, esto incluye: TIRADS 1: glándula tiroides normal, TIRADS 2: condición benigna (0% malignidad), TIRADS 3: nódulos probablemente benignos (< 5% malignidad), TIRADS 4: nódulos sospechosos (4a: 5 - 10% malignidad y 4b: 10 - 80%), TIRADS 5: nódulos probablemente malignos (malignidad > 80%) y TIRADS 6: nódulos con biopsia previa maligna. Los nódulos clasificados como TIRADS 4, 5 y 6 deben ser evaluados con citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)¹⁷.

Si bien la imagen ecográfica del BMN ayuda a distinguir entre lesiones benignas y malignas, estas características tienen un valor predictivo inconstante. La gran utilidad de la ecografía se basa en la posibilidad de toma de muestra para citopatología a través de la PAAF de aquellas lesiones sospechosas⁶.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética están asociadas a elevado costo y tiempo más largo de investigación, además, el uso rutinario de tomografía parece ser obsoleto debido a la alta exposición de radiaciones. Sin embargo, pudiera tener utilidad en el estudio de bocios subesternales¹⁸.

■ Gammagrafía tiroidea

En el presente tiene poca aplicación. Se recomienda su uso para determinar autonomía tiroidea focal, ante la sospecha de bocio intratorácico, así como para evaluar la captación del tejido tiroideo ante posibilidad de terapia metabólica con radioyodo^{9,19}.

■ Citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF)

La punción de la glándula tiroides es el estándar de oro para el diagnóstico de las lesiones tiroideas ya que permite hacer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas; también pudiera realizarse a través de este método, una intervención terapéutica en caso del drenaje de quistes tiroideos⁶. Las muestras

citológicas son típicamente clasificadas en negativas (benignas), sospechosa de neoplasia folicular, positiva (sospecha de malignidad para cáncer papilar de tiroides) o indeterminada. Dado que, aún en centros experimentados, el porcentaje de citologías indeterminadas constituye un 15 - 20%, de los cuales 5 - 9% corresponderá a cáncer de tiroides luego de la intervención quirúrgica, se recomienda la toma de muestra guiada por ecografía. En el caso de BMN se debe realizar punción de uno o más nódulos, seleccionando aquellos dominantes o con características ecográficas sospechosas¹⁶.

En vista de que se describe un 5% de falsos negativos en resultados de PAAF, se recomienda seguimiento con US en 6 - 18 meses posterior a la PAAF inicial y posteriormente cada 3 - 5 años para evaluar crecimiento nodular. La ATA sugiere repetir la citología cuando el nódulo tiroideo sospechoso tiene un crecimiento de al menos 50% de su volumen con respecto a la primera ecografía, mientras que la Asociación Latinoamericana de Tiroides (LATS) la sugiere si el crecimiento es superior al 20%^{14,20}.

■ Tratamiento del bocio multinodular no tóxico (BMNNT)

En ausencia de hallazgos clínicos, ecográficos y citológicos de malignidad, la selección de la opción terapéutica dependerá de diversos factores, que incluyen: el tamaño, la localización del bocio, la presencia y severidad de síntomas compresivos. En caso de pacientes asintomáticos, con bocios pequeños y PAAF negativa se recomienda observación y seguimiento cada 12 - 18 meses^{6,14,21} (Figura 1).

■ Terapia supresiva con levotiroxina

Esta terapia es ampliamente usada a nivel mundial. Su efecto beneficioso ha sido demostrado en bocio difuso en muchos estudios controlados, con una reducción de 20 - 40% en 3 - 6 meses de terapia, aunque después del retiro del tratamiento se ha observado que la glándula retorna al tamaño inicial^{22,23}. En bocio multinodular, el tratamiento es controvertido y si bien se ha visto una reducción de hasta un 50% a los 12 meses de tratamiento, solo se ha observado en una minoría de pacientes (10 - 20%)²⁴. Igualmente se ha demostrado un nuevo crecimiento después de 1 año de finalizado el tratamiento, por lo que algunos autores apoyan la idea de dar tratamiento continuo por muchos años para beneficio del paciente². Papini y col²⁵ llevaron a cabo un estudio a largo plazo donde evaluaron 83 pacientes con bocio nodular por un lapso de 5 años, los cuales fueron divididos

en 2 grupos donde uno de ellos recibió terapia supresiva con Levotiroxina; los resultados mostraron que el tratamiento indujo reducción en solo un subgrupo de nódulos tiroideos, pero fue efectivo en prevenir la aparición de nuevas lesiones y en el incremento del volumen tanto de los nódulos como de la glándula.

Adicionalmente, la terapia con levotiroxina produce efectos colaterales en el sistema cardiovascular y óseo, por lo que la ATA, la ETA y la LATS no recomiendan esta terapia de rutina^{2,14,26}, y debería estar reservada a pacientes jóvenes (menores de 60 años) con nódulos pequeños y a mujeres premenopáusicas^{25,27}. En nuestra Unidad se limita la terapia supresiva a pacientes con bocio difuso o bocio nodular con anticuerpos positivos, grado I - II, a una dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ por 6 meses, con evaluación posterior (clínica y ecográficamente); si la respuesta es positiva se mantiene la terapia por un lapso promedio de 1 año, alcanzando como meta terapéutica un valor de TSH < 0,4 mUI/L con T4L normal.

■ Terapia metabólica con radioyodo convencional

La terapia con radioyodo para BMNNT representa un tratamiento efectivo en la mayoría de los pacientes afectados^{6,14} siendo esta terapia ampliamente aceptada por la ATA, la LATS y la ETA. Durante las últimas 2 décadas ha sido aceptado como un tratamiento seguro y efectivo^{6,21}. Esta terapia es de utilidad en casos de bocio recidivante observándose una reducción considerable de volumen. Distintos estudios han demostrado, que en casos de bocio de moderado y gran tamaño (alrededor de 100 mL), la reducción del volumen es de aproximadamente 35 - 40% en el primer año y de hasta 50 - 60% después de los 3 - 5 años en bocios pequeños².

Teóricamente, la eficacia de la terapia con radioyodo depende principalmente de la dosis de radioactividad absorbida por la tiroides. Un requisito previo para llevarse a cabo este tratamiento es la presencia de tejido tiroideo ávido de yodo documentado en un gammagrama tiroideo. Los medicamentos que contienen yodo o la ingesta de yodo en la dieta deben ser suspendidos al menos 2 semanas previas¹. La respuesta individual, en la reducción del bocio y el desarrollo de hipotiroidismo es muy difícil de predecir. La dosis de I^{131} utilizada en muchos centros es de 3,7 MBq/g de tejido tiroideo^{9,21}.

Los efectos adversos convencionales de la terapia con I^{131} están bien documentados. A corto plazo la mayoría de estos son leves y transitorios e incluyen: tiroiditis actínica (3%), tirotoxicosis transitoria (5%) y en un 15 - 25% incremento del

tamaño de la glándula. Los efectos adversos tardíos incluyen el desarrollo de hipotiroidismo, alcanzando un 22 a 58% a los 5 - 8 años postratamiento. El riesgo de malignidad extratiroidea a largo plazo es desconocido, reportándose casos aislados de cáncer de tiroides, colon, estómago, riñón y mama^{2,28,29}.

El reciente advenimiento de la TSH recombinante (rTSH), a dosis de 0,1 mg o menos, ha proporcionado nuevas expectativas en la terapia con I¹³¹ en el BMNNT, en la base teórica de que estimula la captación del radioyodo y por lo tanto disminuye la dosis requerida para un tratamiento óptimo y por tanto los efectos adversos de la terapia radioactiva^{1,6}.

■ Tratamiento quirúrgico

La cirugía se reserva para pacientes con bocio de gran tamaño (> 80 g o grado III), con síntomas compresivos así como con citología sospechosa de malignidad. Según la ATA y LATS, la recomendación en cuanto a la técnica quirúrgica es la tiroidectomía casi total o total sobre todo para aquellos pacientes con sospecha de malignidad^{6,14}, sin embargo, la extensión de la resección quirúrgica en bocios benignos aún sigue siendo controvertido. En un estudio de seguimiento a 5 años con 600 pacientes portadores de BMNNT y quienes fueron sometidos a tiroidectomía total, a tiroidectomía tipo Dunhill (tejido tiroideo residual < a 10 g) y a tiroidectomía parcial, demostró una tasa de recurrencia de bocio de 0,52%, 4,71% y 11,58% respectivamente, por lo que esto sigue apoyando la tiroidectomía total como procedimiento quirúrgico de elección³⁰.



Figura 1
Tratamiento del Bocio Multinodular no tóxico

■ Tratamiento del bocio multinodular tóxico

Según la ATA y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) se debe realizar, en primer lugar, control de los síntomas de hiperfunción tiroidea, sobre todo en pacientes mayores de 60 años o en quienes coexista alguna enfermedad cardiovascular. Esto se consigue con el uso de betabloqueantes tales como propranolol a dosis de 10 a 40 mg vía oral (VO) 3 v/día, atenolol a dosis de 50 a 100 mg VO 2 v/día o metoprolol a dosis de 25 a 50 mg VO 4 v/día; en caso de estar contraindicado el uso de estos medicamentos se recomiendan fármacos calcioantagonistas como verapamilo a dosis de 40 a 240 mg al día divididas en 3 ó 4 tomas o diltiazem a dosis de 60 mg 3 v/día. Posterior a ello debe decidirse cuál será el tratamiento definitivo que en este caso está dirigido a la resolución del hipertiroidismo más que a la reducción del volumen de la glándula tiroidea, pudiendo elegirse la terapia metabólica con I^{131} (primera elección) o la tiroidectomía total, sin embargo, esto dependerá de las indicaciones y contraindicaciones así como de la decisión del paciente. En el caso de la terapia metabólica se reporta una tasa de falla (hipertiroidismo persistente o recurrente) de hasta 20% en comparación con la cirugía que es menos del 1%, pero con menos riesgo de desarrollar complicaciones como hipoparatiroidismo e hipotiroidismo permanente (3 Vs 100%)¹³. En un estudio llevado a cabo en el 2005 en el Instituto Autónomo Universitario de Los Andes entre la Unidad de Endocrinología y la Unidad de Medicina Nuclear se demostró, que el 19% de aquellos pacientes tratados con altas dosis de I^{131} (> 10 mCi) presentaron cuadro de hipotiroidismo, siendo esto considerado como criterio de curación³¹.

Entre los factores que favorecen el uso de yodo radioactivo se encuentra: edad avanzada, enfermedad cardiovascular limitante, bocio pequeño, cirugía previa de cuello y radiocaptación mayor del 20%. Para la Tiroidectomía: Presencia de cáncer de tiroides, bocio mayor de 80 g, síntomas compresivos, hiperparatiroidismo asociado, pobre captación de yodo y deseo de resolución rápida de los síntomas³².

El tratamiento médico con antitiroideos de síntesis a bajas dosis como el metimazol (10 mg/día) o propiltiuracilo (100 mg/día) queda limitado a pacientes ancianos con elevado riesgo quirúrgico o que residan en hogares de cuidado donde no se puedan seguir las normativas de seguridad para administrar yodo radioactivo¹³ (Figura 2).

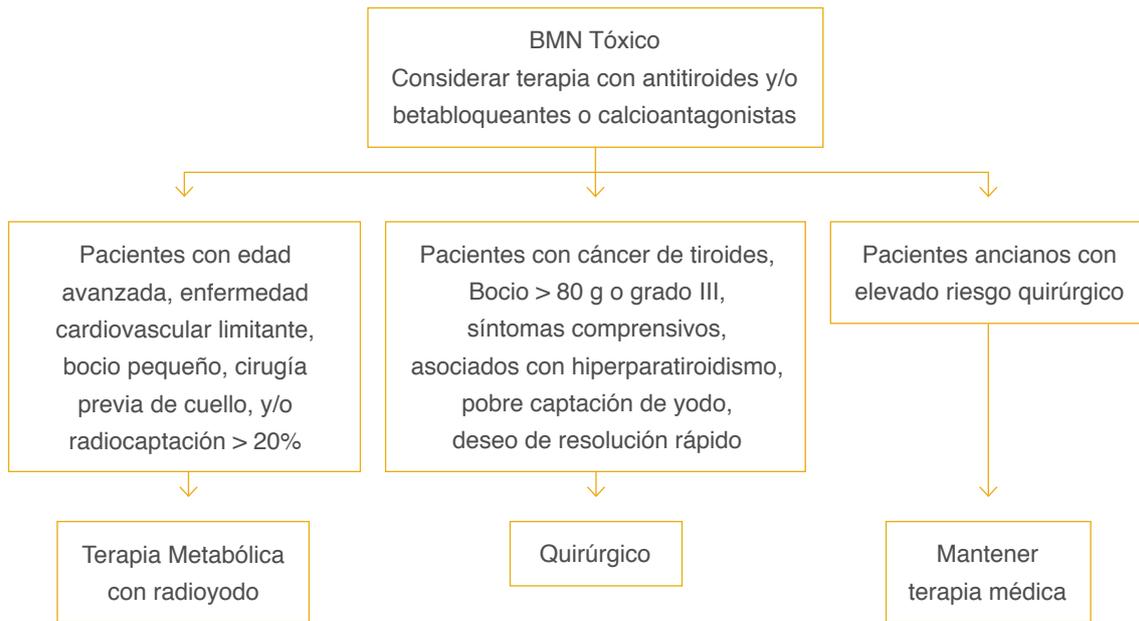


Figura 2
Tratamiento de bocio multinodular tóxico

■ Tratamiento con radioyodo

La ATA, la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM)^{13,32} así como nuestro grupo de trabajo sugieren:

1. Uso de betabloqueantes pre-tratamiento (en caso de signos asociados a hiperfunción de la glándula tiroides tales como taquicardia y tremor distal).
2. El uso de anti-tiroideos como el metimazol está cuestionado pues pudiera interferir con la terapia radioactiva. Debe ser considerado solo en pacientes a riesgo para complicaciones debido al empeoramiento del hipertiroidismo, tales como ancianos y aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente. En caso de elegirse este tratamiento debe ser suspendido de 3 a 7 días previo al yodo radioactivo.
3. Está contraindicado el uso de rTSH ya que puede exacerbar el cuadro de hipertiroidismo.
4. La complicación más temida es la tiroiditis post-radiación, lo cual pudiera ser controlado con el uso de esteroides sistémicos.
5. El seguimiento se realiza con la evaluación del perfil tiroideo (TSH y T₄L) cada 1 - 2 meses hasta que la función de la tiroides sea estable, posteriormente serán solicitados anualmente.
6. En caso de hipertiroidismo recurrente (posterior a 6 meses), se considera una segunda dosis de yodo radioactivo, sin embargo, si se presenta sintomatología grave de hipertiroidismo se prefiere la resolución quirúrgica. En caso de síntomas leves también se propone el uso de anti-tiroideos como el metimazol

para control de los síntomas y así esperar el efecto definitivo a largo plazo del yodo radioactivo³³.

7. El hipotiroidismo residual será tratado con dosis sustitutivas de levotiroxina (1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).

■ Tratamiento quirúrgico

La ATA y la AACE sugieren¹³:

1. Lograr un estado eutiroideo previo a la cirugía, esto se consigue con el uso de drogas antitiroideas, bien sea solas o en combinación con betabloqueantes. Las drogas antitiroideas se suspenden el día de la cirugía y los betabloqueantes luego de la cirugía en forma paulatina.
2. Administrar solución de Lugol al 10% para reducir la vascularidad del tejido tiroideo y el sangrado transoperatorio a dosis de 3 a 5 gotas VO cada 8 horas por un lapso máximo de 15 días³⁴.
3. La técnica quirúrgica de elección es la tiroidectomía casi total pues ésta representa menor riesgo de hipoparatiroidismo así como de lesión del nervio laríngeo recurrente, que la tiroidectomía total³⁵.
4. El seguimiento postquirúrgico inmediato se basa en la vigilancia de los niveles de calcio sérico, lo cual debe hacerse en las siguiente 6 - 12 horas posterior a la cirugía. En caso de hipocalcemia transitoria debe implementarse tratamiento con gluconato de calcio vía intravenosa y posteriormente carbonato de calcio por vía oral (dosis: 1500 - 2000 mg/día) solo o en combinación con calcitriol (dosis: 0,5 - 1 $\mu\text{g}/\text{día}$) por 1 - 2 semanas.
5. Debe iniciarse el reemplazo con levotiroxina a dosis de 1,7 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$. En caso de tratarse de un paciente anciano la dosis será de 25 $\mu\text{g}/\text{día}$ con incrementos de 12,5 a 25 μg cada 2 - 4 semanas³⁶.
6. El perfil tiroideo debe ser evaluado cada 1 - 2 meses hasta estabilizarse la función tiroidea y posteriormente en forma anual.
7. En caso de hipertiroidismo recurrente se sugiere terapia con radioyodo, pues una segunda intervención aumenta el riesgo de complicaciones en 3 a 10 veces.

■ Referencias bibliográficas

1. Luster M, Verburg FA, Scheidhauer K. Diagnostic imaging work up in multinodular goiter. *Minerva endocrinol* 2010;3535:153-159.
2. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign nontoxic multinodular goiter: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol* 2009;160:517-528.
3. Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goiter in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995;132:546-549.
4. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocr Rev* 2005;26:504-524.
5. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonograph. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-3417.
6. Bahn RS, Cartro MR. Approach to the Patient with Nontoxic Multinodular Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1202-1212.
7. Wiener JD. Long-term follow-up in untreated Plummer's disease (autonomous goiter). *Clin Nucl Med* 1987;12:198-203.
8. Hamburger J. Evolution of Toxicity in Solitary Nontoxic Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-1093.
9. Medeiros-Neto G. Multinodular Goiter [monografía en línea]. [Sao Paulo, Brasil: 2010]. www.thyroidmanager.org.
10. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. *Horm Res* 2007;68:199-201.
11. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedüs L. Management of the Nontoxic Multinodular Goiter: A North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112-117.
12. García J, Pérez A, Mata JF, Lugo J, García F, Altimari R, Perfetti W, Baffi R, Garriga E, Palmucci G, Figueroa L, García F, Chocron S, Saba T, Maulino N, Duarte L, De Hurtado E, Briceño M, Bermúdez A, Jaimes L, Homez B, Frontado F, Suniaga M, Manzo A, Contreras I, Gledhill T, Paris M, Gallegos E, Mejia M, Mora E, Estevez J. Reunión de consenso en cáncer diferenciado del tiroides. *Rev Venez Oncol* 2005;17(4):229-240.
13. Bahn Chair RS, Burch HD, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646.
14. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniszcze H, Pitoia F, Prettel E, Vaisman M, Ward LS, Wohlk N, Tomimori E. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53:1167-1175.
15. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:339-360.
16. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of Thyroid Nodules Detected at US: Society of Radiologist in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
17. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An Ultrasonogram Reportinf System for Thyroid nodules stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Cli Endocrinol Metab* 2009;90:1748-1751.
18. Jennings A. Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:401-414.

19. Khalid AN, Hollenbeak CS, Quraishi SA, Fan CY, Stack BC Jr. The cost-effectiveness of iodine 131 scintigraphy, ultrasonography, and fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of solitary thyroid nodules. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:244-250.
20. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos R, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schulmberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
21. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol* 2007;66:757-754.
22. Güllü S, Gürses MA, Bađkal N, Uysal AR, Kamel AN, Erdoğan G. Suppressive therapy with levothyroxine for euthyroid diffuse and nodular goiter. *Endocr J* 1999;46:221-226.
23. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smith NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:998-1005.
24. Lima N, Knobel M, Cavaliere H, Szejnsznajd C, Tomimori E, Medeiros-Neto G. Levothyroxine suppressive therapy is partially effective in treating patients with benign, solid thyroid nodules and multinodular goiters. *Thyroid* 1997;7:691-697.
25. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM. Long-Term Changes in Nodular Goiter: A 5-Year Prospective Randomized Trial of Levothyroxine Suppressive Therapy for Benign Cold Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:780-783.
26. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews* 2003;24:102-132.
27. Cesareo R, Iozzino M, Isgrò MA, Annunziata F, Di Stasio E. Short term effects of levothyroxine treatment in thyroid multinodular disease. *Endocr J* 2010;57:803-809.
28. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011;364:542-550.
29. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353:2111-2115.
30. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Cichoń S, Nowak W. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter. *World J Surg* 2010;34:1203-1213.
31. Sánchez M, Zerpa Y, Paoli M, Salinas J, Arata G. Evaluación del tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005;3:25-31.
32. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2218-2228.
33. Alexander EK, Larsen PR. High Dose (¹³¹I) therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1073-1077.
34. Langley R, Burch H. Tratamiento perioperatorio de los pacientes con tirotoxicosis. *Clínicas de Endocrinología y Metabolismo de Norteamérica*. Madrid: McGraw-Hill; 2003:509-524.
35. Acun Z, Comert M, Cihan A, Ulukent SC, Ucan B, Cakmak GK. Near-total thyroidectomy could be the best treatment for thyroid disease in endemic regions. *Arch Surg* 2004;139:444-447.
36. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *South Med J* 2005;98:543-549.

TEMA 15

Hipoparatiroidismo

J. Pacheco, Y. Guerrero, G. Pedrique, J. Pérez, Y. Zerpa.

- 223 ■ Introducción
- 223 ■ Fisiología y fisiopatología del metabolismo fosfocálcico
- 224 ■ Clasificación
- 224 ■ Hipoparatiroidismo verdadero
- 227 ■ Pseudohipoparatiroidismo
- 227 ■ Hipoparatiroidismo neonatal transitorio
- 228 ■ Manifestaciones clínicas
- 228 ■ Diagnóstico
- 231 ■ Uso del laboratorio en hipoparatiroidismo postquirúrgico
- 232 ■ Tratamiento del hipoparatiroidismo
- 232 ■ Manejo agudo del hipoparatiroidismo
- 233 ■ Manejo crónico del hipoparatiroidismo
- 236 ■ Referencias bibliográficas

Introducción

El hipoparatiroidismo es un trastorno causado por la disminución de la acción de la Parathormona (PTH), bien sea por alteración en su síntesis, su secreción o en su acción periférica, dando lugar a hipocalcemia e hiperfosfatemia¹, definida hipocalcemia, como los niveles bajos de calcio total (corregido por albumina) o de calcio iónico, según los rangos especificados por el laboratorio².

Los valores normales de calcio total oscilan entre 8,5 - 10,5 mg/dL, los de calcio iónico se sitúan en 2,26 - 2,6 mmol/L y los de fósforo de 3 a 4,5 mg/dL. El calcio sérico está regulado por 3 hormonas principales, la PTH, la Vitamina D y la calcitonina, con sus efectos específicos sobre intestino, riñón y esqueleto. Los valores normales de PTH varían de 10 a 65 pg/mL^{3,4}.

Fisiología y fisiopatología del metabolismo fosfocálcico

Las glándulas paratiroides son cuatro, localizadas por detrás de la glándula tiroidea. Producen PTH, principal reguladora de los niveles de calcio².

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular en un margen normal. Toda tendencia hacia la hipocalcemia, queda contrarrestada por mayor secreción de PTH. La PTH ejerce su función a través de: 1) aumento de la resorción ósea, que lleva a liberación de calcio por parte del hueso hacia la sangre; 2) disminución de la eliminación renal de calcio y 3) acción indirecta sobre el aumento de la absorción de calcio en el intestino a través de la estimulación de la producción de calcitriol, forma activa de la vitamina D [1,25(OH)₂D]^{4,5}.

El calcio, a través del sensor de calcio, y la vitamina D, a través de su receptor nuclear, inhiben la síntesis y liberación de PTH. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular⁵.

En el hipoparatiroidismo disminuye la concentración de calcio sérico como resultado de la alteración en la producción o en la acción de la PTH, lo que conlleva a la disminución de los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol e inactivación de los osteoclastos, disminuyendo así la absorción de calcio intestinal y el aporte de calcio desde el hueso al líquido extracelular. Por otra parte, a nivel renal aumenta la excreción de calcio y la absorción de fosfatos asociados a la disminución de la actividad renal de la PTH^{1,3,6}.

■ Clasificación

Según la etiología del hipoparatiroidismo, se puede establecer una clasificación que sirve de ayuda diagnóstica y terapéutica a la hora de catalogar la enfermedad y decidir conductas de tratamiento. Puede aparecer como una enfermedad aislada o acompañarse de trastornos en otros órganos. El hipoparatiroidismo hereditario es usualmente clasificado según el tipo de defecto genético que presenta el paciente. A su vez los defectos genéticos suelen formar parte de síndromes complejos de afectación multiorgánica. Así se tiene:

■ Hipoparatiroidismo verdadero

Se trata de la inadecuada actividad de la PTH, o ausencia de la misma, iatrogénica o no, que conduce a descenso por debajo del rango normal de las concentraciones plasmáticas de PTH y de calcio⁷. Las causas son:

Destrucción o remoción del tejido paratiroideo

Hipoparatiroidismo postquirúrgico: esta forma de hipoparatiroidismo adquirido es la más frecuente, y se produce como resultado de la retirada inadvertida o daño irreversible de las paratiroides, durante la tiroidectomía, paratiroidectomía, o disección radical del cuello^{2,8}. Este hipoparatiroidismo puede ser transitorio, y puede evidenciarse en 6 a 46% de los pacientes sometidos a tiroidectomía total, o permanente en un 4,4 a 33% de los pacientes, dependiendo de las series evaluadas^{4,9}. Se considera que el hipoparatiroidismo postquirúrgico es permanente, cuando el mismo persiste 6 meses después de la intervención quirúrgica².

En los casos de hiperplasia paratiroidea propia de los síndromes neoplásicos endocrinos múltiples (NEM), se debe realizar remoción de las paratiroides como opción terapéutica, y aunque se han descrito técnicas de autotransplantes parciales de glándulas paratiroideas en un intento por restablecer los niveles de

PTH y calcio, la mayoría de los pacientes desarrollan hipoparatiroidismo postquirúrgico⁸.

El síndrome de hueso hambriento: es una complicación temida en los casos de pacientes que cursan con hiperparatiroidismo y que deben ser sometidos a paratiroidectomía para corregir el trastorno. Se desarrolla posterior a la intervención quirúrgica. Inicialmente durante el estado de hiperparatiroidismo, los niveles altos de PTH causan hipercalcemia, la mayor parte de esta hipercalcemia proviene de la actividad resortiva del hueso (por una mayor actividad osteoclástica que causa desmineralización de la matriz ósea y liberación de calcio al torrente sanguíneo). Cuando las glándulas paratiroides responsables de la hiperproducción de PTH son removidas, los niveles de PTH caen de forma abrupta en el postoperatorio llevando al paciente a un estado transitorio de hipoparatiroidismo. El hueso que ha estado desprovisto de calcio, ávidamente retiene calcio bajo la influencia de los osteoblastos con la finalidad de remineralizar el hueso. El organismo ahora desprovisto de PTH y con una captación ósea de calcio aumentada queda expuesto a una disminución abrupta de los niveles de calcio en sangre, desarrollando una hipocalcemia severa¹⁰.

Existe un exceso de hormona paratiroidea (PTH) que estimula la actividad osteoclástica causando desmineralización de la matriz ósea y liberando calcio al torrente sanguíneo. Tras la paratiroidectomía, los niveles séricos de PTH caen dramáticamente, por ello, la resorción ósea inducida por la PTH cesa, mientras que la actividad osteoblástica continúa dando como resultado un incremento en la captación ósea de calcio, fósforo y magnesio, apareciendo así el SHH.

Hipoparatiroidismo autoinmune: es la segunda causa más frecuente de hipoparatiroidismo reportado en la literatura. Puede presentarse de forma aislada o como parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes. Se han descrito tanto autoanticuerpos contra el tejido paratiroideo como autoanticuerpos contra el receptor sensible de calcio extracelular (anti-CaRs)¹¹.

Destrucción paratiroidea inducida por radiación.

Infiltración metastásica de las paratiroides.

Infiltración de las paratiroides por metales pesados.

Alteración de la acción de PTH

Depleción severa de magnesio: la depleción de magnesio pueden causar hipocalcemia como consecuencia de un hipoparatiroidismo funcional. El magnesio es esencial para la secreción de PTH y la activación del receptor de PTH. En la hipomagnesemia, los niveles de PTH son inapropiadamente bajos lo que conlleva a una actividad disminuida de la misma tanto en riñón como en hueso².

Hipermagnesemia: en casos raros, cuando se administra magnesio por vía parenteral (por ejemplo; el tratamiento tocolítico) o se acumula en presencia de insuficiencia renal, aumentando sus niveles, la secreción de PTH es inhibida. El magnesio, como el calcio, puede activar los receptores extracelulares de calcio y suprimir la liberación de PTH. Una vez que se corrige la hipermagnesemia, se reanuda la capacidad de secreción de la PTH y su adecuada respuesta².

Alteración constitutiva del receptor sensible de calcio (CaSRs): se presenta de forma hereditaria con patrón autosómico dominante como en el caso del hipoparatiroidismo familiar o como casos esporádicos. El receptor activado de calcio suprime la secreción de PTH, lo que conlleva al desarrollo de hipocalcemia temprana, que se evidencia generalmente con convulsiones neonatales. A su vez, el receptor de calcio a nivel renal también se activa y conlleva a la excreción urinaria excesiva de calcio¹².

Desordenes genéticos que afectan la síntesis y acción de la PTH

Síndrome de Di George (delección 22q11.2): se caracteriza por aplasia o hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides, cardiopatías congénitas y alteraciones faciales. Forma parte junto a síndromes con fenotipos similares, como el síndrome velo-cardio-facial y el síndrome conotruncal-facial, de la alteración genética conocida como CATCH 22 (delección 22q11) acrónimo de cardiac defects, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia¹³.

Hipomagnesemia familiar.

Hipoparatiroidismo con linfedema.

Hipoparatiroidismo con sordera sensorial.

■ Pseudohipoparatiroidismo (PHP)

En el que hay una resistencia periférica a la acción de la PTH, por lo tanto la misma se encuentra normal o aumentada, con niveles bajos de calcio sérico y niveles elevados de fósforo¹. Puede ser:

Tipo Ia: se exhibe un defecto en la actividad de la proteína Gsa (mutación GNSA), que se encuentra en los túbulos contorneados proximales del riñón. Cuando se hereda por línea materna se expresa como el síndrome de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA), caracterizado por cara redonda, retardo mental, frente pronunciada, talla baja, obesidad, braquidactilia y/o osificación ectópica. Cuando se hereda por línea paterna presenta solo algunas de las características del síndrome dado que el alelo normal también se expresa. A este último se le denomina pseudopseudohipoparatiroidismo.

Tipo Ib: también presenta deficiencia en la actividad de la proteína Gsa. Se hereda de forma autosómica dominante por línea materna (microdeleciones en el locus GNAS). Sin embargo no comparte las anomalías esqueléticas del PHP *tipo Ia*.

Tipo Ic: es una variante del PHP *tipo Ia*, comparte las mismas características del síndrome de OHA aunque se adiciona la resistencia a múltiples hormonas, no solo la PTH. Sin embargo, en este caso no hay deficiencia demostrable de la actividad de la proteína Gsa.

Tipo II: esta variante no se ha podido clasificar genéticamente y se ha propuesto que pudiera tratarse de un defecto adquirido. Sin embargo, sigue sin poder probarse si aumentos en la secreción de PTH asociados a niveles deficientes de Vitamina D pudieran llevar a un estado de resistencia a PTH con hiperfosfatemia, siendo lo característico en estos pacientes.

Pseudopseudohipoparatiroidismo: se presenta cuando se hereda por línea paterna el defecto genético sobre la proteína Gsa, en este caso el alelo normal también se expresa y por tanto no se desarrollan todas las anomalías asociadas^{1,2}.

■ Hipoparatiroidismo neonatal transitorio

Se presenta con relativa frecuencia en el caso de que la madre curse con un adenoma paratiroideo que le ocasione un estado de hipercalcemia durante el

embarazo, lo cual induce en el feto un estado de hipoparatiroidismo que persiste al nacer y que desaparece al cabo de uno o varios meses. La mayoría de los pacientes tienen una evolución benigna con recuperación total. Aunque también se ha descrito en niños prematuros (inmadurez de las paratiroides), en la asfisia neonatal o cuando la madre cursa con diabetes gestacional mal controlada (asociado a hipomagnesemia y por ende disminución de la secreción de PTH)¹.

■ Manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo se manifiesta por hipocalcemia, la cual puede variar en la expresión sintomática ya que la misma no es patognomónica. La anamnesis debe ir dirigida a buscar signos y síntomas de irritabilidad neuromuscular, incluyendo parestesias, hiperirritabilidad, fatiga, ansiedad, cambios del humor, convulsiones, disfonía, disnea, sibilantes, espasmos musculares, diaforesis y cólicos biliares¹⁴.

Al examen físico se aprecian, espasmos musculares en la región lumbar y miembros inferiores. En hipocalcemias severas se puede desarrollar tetania, incluso en algunos casos laringoespasma y broncoespasma¹⁴. La irritabilidad neuromuscular se pone en evidencia a través de los signos de Chvostek y Trousseau. El signo de Chvostek es la retracción facial especialmente alrededor de la boca, inducida por la percusión del nervio facial ipsilateral y su territorio a lo largo de la región preauricular. El signo de Trousseau es el espasmo del carpo que se produce o induce al inflar el brazalete del tensiómetro alrededor del brazo a una presión de 20 mmHg por encima de la obliteración del pulso radial mantenida por 3 a 5 minutos, maniobra que agrava una hipocalcemia ya existente^{2,4}.

En hipocalcemias crónicas se pueden observar síndromes coreoatetósicos extrapiramidales, parkinsonismo, disartria, inestabilidad emocional, ansiedad, depresión, alucinaciones y psicosis^{15,16}.

■ Diagnóstico

El diagnóstico certero del hipoparatiroidismo dependerá del éxito de la anamnesis, apoyado en la exploración clínica de todos los signos y síntomas antes descritos, y, a través de la paraclínica, se corrobora el mismo¹.

Anamnesis: es importante destacar, que el paciente con hipocalcemia, no necesariamente cursa con hipoparatiroidismo, y que esta hipocalcemia podría ser expresión de un gran número de patologías, sobre todo, enfermedades crónicas, como insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Ante la sospecha de hipoparatiroidismo, se debe realizar un detallado interrogatorio, para descartar en primer lugar intervención a nivel de cuello, o irradiación del mismo, ya que esta es la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido¹¹; en segundo lugar se debe descartar la existencia de otros familiares afectados, debido a la prevalencia de alteraciones hereditarias del metabolismo fosfocálcico^{1,3}. Cuando se plantea el diagnóstico en pacientes pediátricos, al correlacionar hipocalcemia con PTH elevada, más las características fenotípicas, se debe pensar en un pseudohipoparatiroidismo^{1,7,8}.

Exploración clínica: esta exploración clínica no solo irá enfocada en demostrar la presencia de signos de hipocalcemia latente (signos de Chvostek y Trousseau), sino a buscar manifestaciones clínicas cardinales de formas específicas de hipoparatiroidismo, y que vienen determinadas por la cronicidad de la misma^{2,5}.

En los pacientes pediátricos, un fenotipo de OHA, sugiere la presencia de PHP *tipo Ia* o de PPHP. También hay que estar atento ante la presencia de anomalías y malformaciones asociadas (faciales, cardíacas, renales, auditivas), calcificaciones subcutáneas, alteraciones ectodérmicas como candidiasis, vitíligo, alopecia, distrofia ungueal y dentaria, todas ellas en el marco de las distintas formas hereditarias de hipoparatiroidismo, asociadas o no a otras endocrinopatías autoinmunes^{2,4,11}.

Exploración radiológica: de utilidad sobre todo en hipoparatiroidismo congénito, en donde se puede observar acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, coxa vara, cubitus valgus, genus valgus, calcificaciones subcutáneas. En la tomografía axial computarizada (TAC) se encontrarán calcificaciones, sobre todo a nivel de los ganglios basales en un elevado porcentaje de los casos de hipoparatiroidismo, y en el 100% de los casos de pseudohipoparatiroidismo¹.

Datos de laboratorio: las pruebas de laboratorio deben incluir calcio total, proteínas totales y fraccionadas, fósforo, magnesio, creatinina, PTH y 25-hidroxivitamina D. No se menciona el calcio iónico en la literatura consultada.

Medición del calcio sérico: Se calcula el calcio corregido por albumina
Calcio ajustado = Calcio sérico + $[0,8 \times (4 - \text{albúmina en g/dL})]$.

De forma más simplificada, la corrección de calcio total se realiza sumando o restando 0,8 al valor del calcio por cada 1 g/dL de albúmina que se encuentre por debajo o por encima de 4 g/dL, respectivamente^{2,6,17}. El hipoparatiroidismo se diagnostica cuando a un nivel de PTH normal o bajo, se asocia hipocalcemia (corregida por albúmina) en ausencia de alteración del magnesio². Los niveles de fósforo pueden estar normales, y esto no descarta el HP¹, aunque generalmente están elevados o en el rango alto de la normalidad, tanto en el hipoparatiroidismo, como en el pseudohipoparatiroidismo, siendo clave la alteración de los niveles de PTH, la cual se mantiene elevada en el pseudohipoparatiroidismo^{2,7}. En pacientes con enfermedad renal crónica que han recibido recientemente medios de contraste por haberse realizado resonancia magnética nuclear con gadolinio, el calcio ionizado sérico proporciona una evaluación más precisa de la hipocalcemia que el calcio sérico total porque la enfermedad renal crónica inhibe la eliminación de agentes que contienen gadolinio, lo que puede causar pseudohipocalcemia mediante la formación de complejos con colorantes sensibles al calcio y el bloqueo de la detección colorimétrica de calcio. Puesto que el calcio ionizado en suero se mide por la técnica de electrodo selectivo de iones, debe ser usado para la evaluación de la hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal crónica⁴.

Medición de PTH: se recomienda realizarla a través de IRMA (método inmunoradiométrico) de 3era generación, aunque no se ha desplazado del todo a los de 2da generación. Es útil en la diferenciación entre hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo¹¹. El test de infusión intravenosa de PTH (test de Ellsoword-Howard) queda solo para ayudar a determinar los subtipos de pseudohipoparatiroidismo¹, se realiza de la siguiente manera: el paciente debe estar en ayunas, y no haber tomado calcio ni vitamina D en las 8 - 12 horas previas al test. Se coloca PTH en infusión intravenosa (3 UI/kg con un máximo de 200 UI), con determinación basal, a los 30 y 60 min de calcio, fósforo y creatinina en sangre y orina. Se medirá el AMPc en la orina. Dos horas antes de la prueba, el paciente tomará por vía oral 200 cc de agua/hora. Se vaciará la vejiga momentos antes de iniciar la prueba, y continuará ingiriendo agua. Se medirá el aumento del AMPc y del fósforo urinario. Esta prueba sirve para clasificar el pseudohipoparatiroidismo tipo I y II, cuando no se presenta OHA^{1,7}. Las diferencias entre estos se encuentran en la Tabla I.

Medición de 25(OH) Vitamina D: se plantea su medición, en aquellas hipocalcemias con niveles elevados de PTH, con fósforo bajo, o normal bajo, que contrasta con los niveles elevados del mismo en el hipoparatiroidismo primario. Los niveles de 1,25(OH)₂ Vit D, no deben medirse de rutina, en pacientes con hipoparatiroidismo².

Hiperfosfatemia y pruebas urinarias: la presencia de valores de fósforo sanguíneo normales, no descarta la presencia de hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo. En la orina se encuentra disminución de la Hidroxiprolina, y la excreción urinaria de calcio esta disminuida, aunque elevada en relación con el calcio plasmático¹.

TABLA I. Clasificación y hallazgos bioquímicos en el hipoparatiroidismo						
	HP	PHP Ia	PHP Ib	PHP Ic	PHP II	PPHP
Ca ²⁺ ↑ P ⁻ ↓	+	+	+	+	+	-
PTH	↓	↑	↑	↑	↑	N
Test PTH AMPc orina	N	↓	↓	↓	N	N
Fosfaturia	N	↓	↓	↓	↓	N
Fenotipo OHA	-	+	-	+	-	+
Resistencia hormonal	-	TSH/FSH/LH	TSH	TSH/FSH/LH	-	-

Adaptado de la referencia 1

■ Uso del laboratorio en hipoparatiroidismo postquirúrgico

En el hipoparatiroidismo postquirúrgico, la hipocalcemia se presenta en las primeras 24 horas de la tiroidectomía total. La PTH disminuye francamente sus niveles a partir de las 3 horas postquirúrgicas llegando a su nivel más bajo a los tres días aproximadamente. No existe un consenso acerca del valor de calcio iónico o total ni de la PTH, para predecir el hipoparatiroidismo postquirúrgico, sin embargo la medición de calcio total el día de la intervención y a las 24 horas postquirúrgicas, podrían ser utilizados para predecir el hipoparatiroidismo, más aún, si no se cuenta con medición de PTH⁴; aunque es probable que este valor no sea confiable especialmente en aquellos pacientes en quienes se suplemente el calcio de manera rutinaria, sin que el paciente presente síntomas, por tal motivo se recomienda solicitar la medición de la PTH antes y a las 24 horas de la intervención, en donde un valor menor de 15 pg/mL, prevé el desarrollo de hipoparatiroidismo postquirúrgico¹⁸.

Otros autores consideran que un valor de PTH mayor o igual de 15 pg/mL junto con niveles normales de calcio total a las 48 horas descarta hipoparatiroidismo postquirúrgico¹⁹, y otros plantean como punto de corte 10 pg/mL²⁰. Los valores de PTH son más específicos que las mediciones de calcio sérico para determinar el riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico, sea transitorio o no²¹. En nuestro Servicio se propone la medición de calcio total (corregido por albumina), fósforo y PTH antes y entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica para decidir conducta. Ante un paciente asintomático, con niveles bajos de calcio total y niveles menores a 15 pg/mL de PTH, recomendamos el uso de calcio intravenoso para el manejo profiláctico de la hipocalcemia postquirúrgica; y el uso de solo calcio vía oral en el caso de pacientes asintomáticos, con niveles normales bajos de calcio total y valores normales o mayores de 15 pg/mL de PTH. En el caso de pacientes con síntomas de hipocalcemia estará siempre indicado el uso de calcio endovenoso como primera opción.

■ Tratamiento del hipoparatiroidismo

El manejo del hipoparatiroidismo debe ser realizado en forma multidisciplinaria, el tratamiento médico requerirá de la supervisión del endocrinólogo y se fundamenta en el manejo de la hipocalcemia. El tratamiento puede ser instaurado en el contexto de un cuadro agudo o como tratamiento crónico (Figura 1), teniendo precaución con las principales complicaciones que pudieran presentarse tales como hipercalciuria, litiasis renal, nefrocalcinosis, hiperfosfatemia, desequilibrios hidroelectrolíticos como hiponatremia o hipokalemia (estos últimos secundarios al uso de tiazidas)¹¹.

■ Manejo agudo del hipoparatiroidismo

La hipocalcemia sintomática puede representar una emergencia que amerita por lo tanto el uso de calcio endovenoso. Si bien los valores séricos para tratar la hipocalcemia no están completamente definidos, muchos autores coinciden en que valores por debajo de 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) deben ser corregidos^{22,23}, considerando además la clínica característica de hipocalcemia, que fundamentalmente es la que define el inicio del tratamiento. Se recomienda el uso del Gluconato de Calcio y no el cloruro de calcio, ya que este último es irritante y esclerosante para las venas.

Se indica administrar un bolo de Gluconato de Calcio: 10 cc diluídos en 100 mL de solución Dextrosa al 5% para pasar vía endovenosa en 5 a 10 minutos. De ser

necesario, en pacientes con hipocalcemia severa que no puedan recibir suplemento vía oral, se puede administrar una infusión continua de Gluconato de Calcio a razón de 15 mg/Kg, teniendo en consideración que 10 cc de Gluconato de Calcio al 10% provee 90 mg de calcio elemental, tal que se diluyen 10 ampollas (900 mg de calcio elemental) en 1 L de solución Dextrosa al 5% y se administra a razón de 50 mL/h. En un período de 8 horas aproximadamente con la infusión, los valores de calcio sérico deben aumentar aproximadamente 2 mg/dL. El calcio sérico debe monitorizarse cada 6 - 8 horas hasta tener un valor de 7,5 mg/dL⁴.

En los casos de déficit de magnesio, se hace necesario no solo administrar el Gluconato de calcio, sino también sulfato de magnesio 2 - 4 g cada 8 horas, posteriormente suplementación oral con óxido de magnesio 400 - 500 mg una o dos veces al día.

■ Manejo crónico del hipoparatiroidismo

No existen hasta el momento guías para el manejo del hipoparatiroidismo, por lo tanto depende mucho de la experiencia y el juicio clínico.

Los objetivos que se persiguen son mantener valores de calcio en rango normal bajo, fósforo sérico en rango normal alto, excreción del calcio entre 100 y 350 mg/24 hrs.

Existen varias opciones farmacológicas para el manejo crónico de un paciente con hipoparatiroidismo, dentro de las que se destacan:

Calcio: se pueden utilizar suplementos de calcio como el carbonato de calcio o el citrato de calcio. El carbonato de calcio se usa preferentemente en aquellos pacientes portadores de aclorhidria. La dosis puede ser muy amplia de acuerdo a los requerimientos propios de cada paciente, y puede variar desde 1 hasta 9 g/día. Estos suplementos deben administrarse con alimentos o jugos cítricos para aumentar su absorción intestinal.

Metabolitos de la Vitamina D: el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) es el metabolito activo de la Vitamina D que mantiene los valores de calcio sérico ya que mejora la absorción intestinal de éste; también promueve la remodelación ósea a través de la vía de señalización del RANKL. El calcitriol se puede administrar en dosis amplias desde 0,25 hasta 2,0 $\mu\text{g}/\text{día}$, en una sola toma si se trata de dosis bajas, o en 2 - 3 tomas diaria si son dosis mayores, evidenciándose mejoría franca de

la hipocalcemia en un período aproximado de 3 días. La Vitamina D₂ (ergocalciferol) y la Vitamina D₃ (colecalfiferol) también pueden administrarse en conjunto con el calcitriol, planteándose que las dosis requeridas son similares a la del paciente con valores normales de PTH (800 - 1500 UI/día), aunque algunos pacientes pudiesen requerir dosis tan altas como 50000 UI por semana. El análogo alfalcidol (1 α -hidroxivitamina-D₃) en dosis de 400 a 1000 UI/día también puede ser útil, ya que rápidamente se convierte a 1,25(OH)₂D₃^{11,24,25}.

En los pacientes con riesgo elevado de hipocalcemia severa y prolongada debe iniciarse dosis de calcio elemental de 2 g 3 veces al día, así como calcitriol 0,5 mg 3 veces al día; en pacientes que no toleren la vía oral, debe administrarse calcio endovenoso hasta tener valores de calcio sérico al menos de 8 - 8,5 mg/día. En aquellos pacientes portadores del síndrome del hueso hambriento, el tratamiento debe ser aún más agresivo⁴.

Diuréticos tiazídicos: el fundamento para usar este tipo de medicamentos es por su mecanismo de acción y su influencia en la reducción del calcio urinario, disminuyendo la excreción renal del mismo, efecto que puede evidenciarse a los 2 - 3 días de iniciarse el tratamiento. Por otro lado, la hidroclorotiazida limita la cantidad de Vitamina D necesaria para mantener valores normales de calcio en pacientes con hipoparatiroidismo²⁶.

Actualmente se está planteando el uso de parathormona (PTH) sintética humana, péptido 1 - 34, conocida comercialmente como Teriparatide (PHTr) en el manejo del hipoparatiroidismo. El uso de esta hormona en pacientes con hipoparatiroidismo fue planteado en un estudio con 10 sujetos demostrando que la PHTr mantiene el calcio sérico y urinario en el rango normal por más de 24 horas, cuando se administra en una dosis subcutánea diaria durante 10 días²⁷.

Posteriormente, estudios randomizados dosis controladas, demostraron que la dosis de PHTr administrada 2 veces al día por 14 semanas provee un tratamiento efectivo a corto plazo en comparación con la dosis diaria, influyendo también en el remodelamiento óseo, con una incidencia baja de dolor óseo. De tal manera que el uso de Teriparatide puede mantener la normocalcemia en los pacientes con hipoparatiroidismo, reduciendo la hipercalciuria y la necesidad de usar metabolitos de Vitamina D como el calcitriol²⁸.

Recientemente, en un estudio multicéntrico donde se evaluaron 134 pacientes, 90 fueron asignados a recibir PTHr y 44 placebo; se demostró que la inyección de PTHr los pacientes requerían cada vez menos dosis de calcio y vitamina D por vía oral. Se usaron 3 dosis diferentes de PTHr si el paciente no obtenía los resultados esperados (50, 75 y 100 μg subcutáneos). Los resultados mostraron que el 53% de los pacientes del grupo tratado versus 2% del placebo llegaron a cumplir el objetivo primario que era disminuir a la mitad la dosis de calcio y vitamina D que venían tomando previamente al inicio de la medicación²⁹.

El seguimiento de los pacientes con hipoparatiroidismo debe realizarse con mediciones de calcio iónico o sérico, magnesio y fósforos séricos y la PTH. Así mismo, se recomienda el control de la excreción urinaria de calcio a través de la medición del mismo en orina de 24 horas, en vista de que los pacientes portadores de hipoparatiroidismo pierden la capacidad de reabsorber calcio a través del sistema tubular renal, generando hipercalcuria y litiasis renal, si esta excreción excede los 300 mg/24 horas es indicativo el uso de diuréticos tiazídicos⁴.

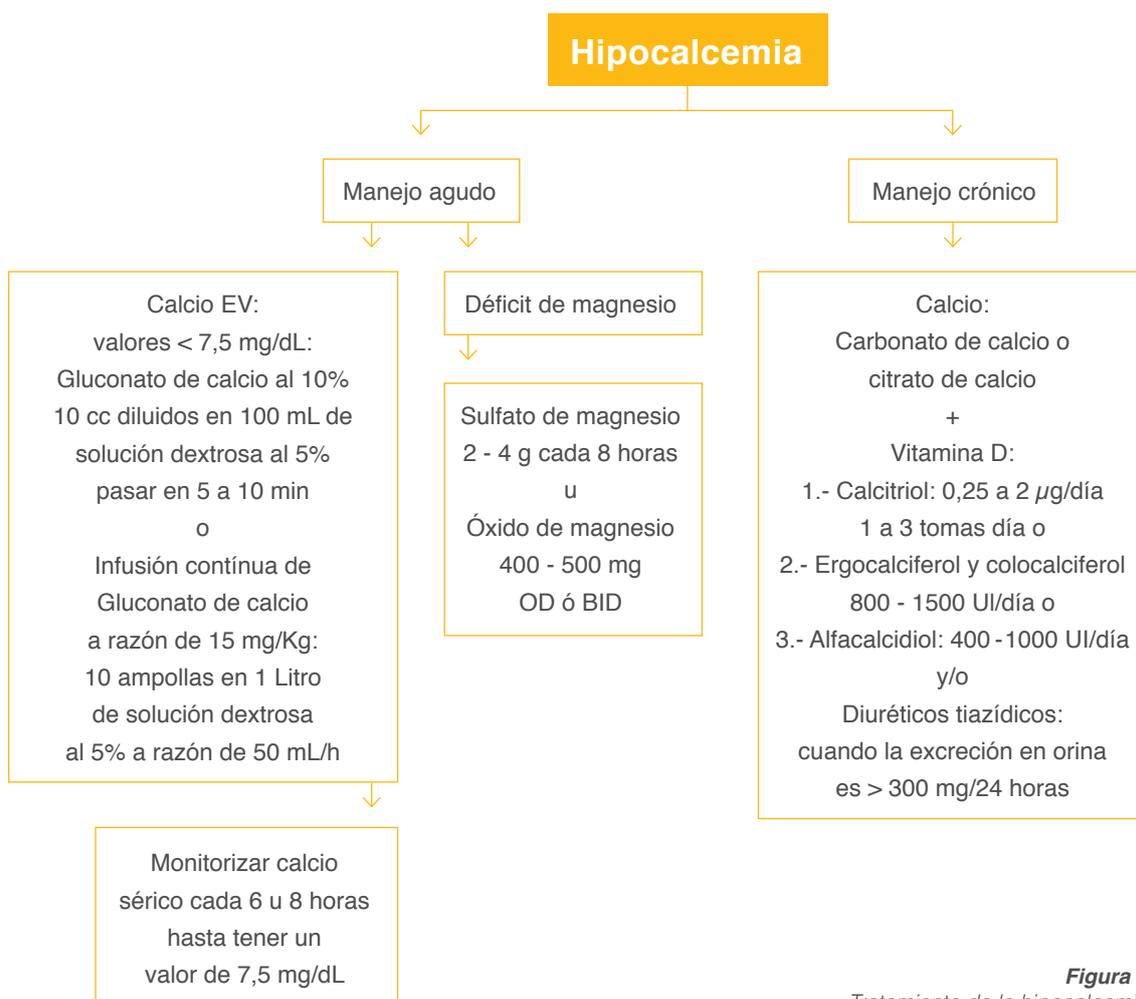


Figura 1
Tratamiento de la hipocalcemia

Referencias bibliográficas

1. Pombo, Tratado de Endocrinología pediátrica. McGraw-Hill Interamericana, 2010:428-437.
2. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391-403.
3. Fong J, Khan A. Hypocalcemia. *Can Fam Physician* 2012; 58:158-162.
4. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;17:18-25.
5. Wysolmerski JJ, Insogna KL. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edición. St. Louis: Elsevier; 2012(cap 266).
6. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343:1863-1875.
7. Cole D, Hendy GN. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Disponible en: <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid9/parathyroidframe9.htm>.2005.
8. Astla J, Dvoráková M, Vlcek P, Veselý D, Matucha P, Betka J. Thyroid surgery in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:1273-1278.
9. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133:181-185.
10. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988;84:654-660.
11. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the Adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26:2317-2337.
12. Lienhardt A, Garabédian M, Bai M, Sinding C, Zhang Z, Lagarde JP, Boulesteix J, Rigaud M, Brown EM, Kottler ML. A large homozygous or heterozygous in-frame deletion within the calcium-sensing receptor's carboxyterminal cytoplasmic tail the causes autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86:1695-1702.
13. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: parto of CATCH 22. *J Med Genet* 1993;30:852-856.
14. Bhadada SK, Bhansali A, Upreti V, Subbiah S, Khandelwal N. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neurol India* 2011;59:586-589.
15. Assfaw Z, Assefa G. Basal ganglia calcification with hypoparathyroidism: a case report. *Ethiop Med J* 2011;49:273-277.
16. Goswami R, Goel S, Tomar N, Gupta N, Lumb V, Sharma YD. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:328-333.
17. Goltzman D, Cole D. Hypoparathyroidism. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996:220-223.
18. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141:727-729.
19. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143:132-137.
20. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surgery* 2006;192:675-678.
21. Toniato A, Boschini IM, Piotto A, Pelizzo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Ame J Surg* 2008;196:285-288.
22. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope* 2006;116:906-910.

23. Chen Q, Kaji H, Lu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4655-4658.
24. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: A systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48:160-166.
25. Cayo AK, Yen TW, Misustin SM, Wall K, Wilson SD, Evans DB, Wang TS. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: Results of a prospective, randomized study. *Surgery* 2012;152:1060-1069.
26. Alon U, Wellons MD, Chan JC. Reversal of vitamin-D2-induced hypercalciuria by chlorothiazide. *Pediatr Res* 1983;17:117-119.
27. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996;276:631-636.
28. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3480-3486.
29. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D, Bilezikian JP. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:275-283.

Capítulo V

Crecimiento y desarrollo

TEMA 16. Enfoque diagnóstico
inicial del paciente con talla baja

TEMA 17.
Pubertad precoz

TEMA 16

Enfoque diagnóstico inicial del paciente con talla baja

M. Aguirre, Y. Reyes, M. Ramírez, M. Lara, Y. Briceño, M. Paoli

240	■	Introducción
240	■	Patrón de crecimiento
242	■	Evaluación del crecimiento
242	■	Criterios diagnósticos
243	■	Clasificación de los desórdenes asociados con talla baja
246	■	Enfoque diagnóstico
246	■	Anamnesis
248	■	Examen físico
249	■	Estudios de imágenes
250	■	Laboratorio
254	■	Conclusiones
255	■	Referencias bibliográficas

Introducción

El crecimiento y el desarrollo constituyen hechos biológicos complejos a través de los cuales los seres vivos progresivamente aumentan su masa y logran su maduración morfológica, psicológica y reproductiva hasta alcanzar su plena capacidad funcional. La evaluación del crecimiento constituye un elemento fundamental en la detección y manejo de morbilidades en el área pediátrica, ya que la velocidad del crecimiento es uno de los principales indicadores del estado de salud del niño, y una disminución de la misma se considera un signo temprano de patologías subyacentes¹.

El proceso de crecimiento involucra la interacción de una serie de factores tanto endógenos (genéticos, hormonales, étnicos, metabólicos, entre otros) como exógenos (nutricionales, afectivos, psicosociales, entre otros) que se inician desde la vida intrauterina hasta la pubertad y que determinarán el ritmo de maduración, así como, el tamaño y formas finales del organismo. En consecuencia, una alteración del crecimiento puede tener múltiples causas desencadenantes².

Aunque la talla baja constituye un motivo de consulta frecuente a nivel mundial, existen pocas guías clínicas para el diagnóstico de esta condición, las cuales presentan variaciones sustanciales entre ellas, así como, baja sensibilidad y especificidad en la detección de la patología subyacente^{3,4}.

Patrón de crecimiento

El crecimiento humano normal puede ser descrito como una curva sigmoide caracterizada por presentar dos períodos de crecimiento rápido separados por un período de crecimiento estable. El primero de estos períodos de crecimiento acelerado corresponde al período fetal y aproximadamente los dos primeros años y el segundo al llamado estirón puberal. Entre ambos la velocidad de crecimiento es constante, con un ligero incremento alrededor de los 7 años que se corresponde con la adrenarquia. En el estirón puberal existe una clara diferencia entre

género (dimorfismo sexual) siendo más precoz y menos intenso en las mujeres que en los varones⁵. A finales de la década de los ochenta, Kalberg propone un modelo matemático de la curva de crecimiento humana en la cual se relacionan los distintos componentes de la misma con los elementos biológicos involucrados. El modelo ICP (infancy, childhood, puberty) considera que la curva de crecimiento describe el efecto aditivo de varias fases biológicas que se dividen en fetal y de la primera infancia, prepuberal o de la segunda infancia y la fase puberal⁶ (Figura 1).

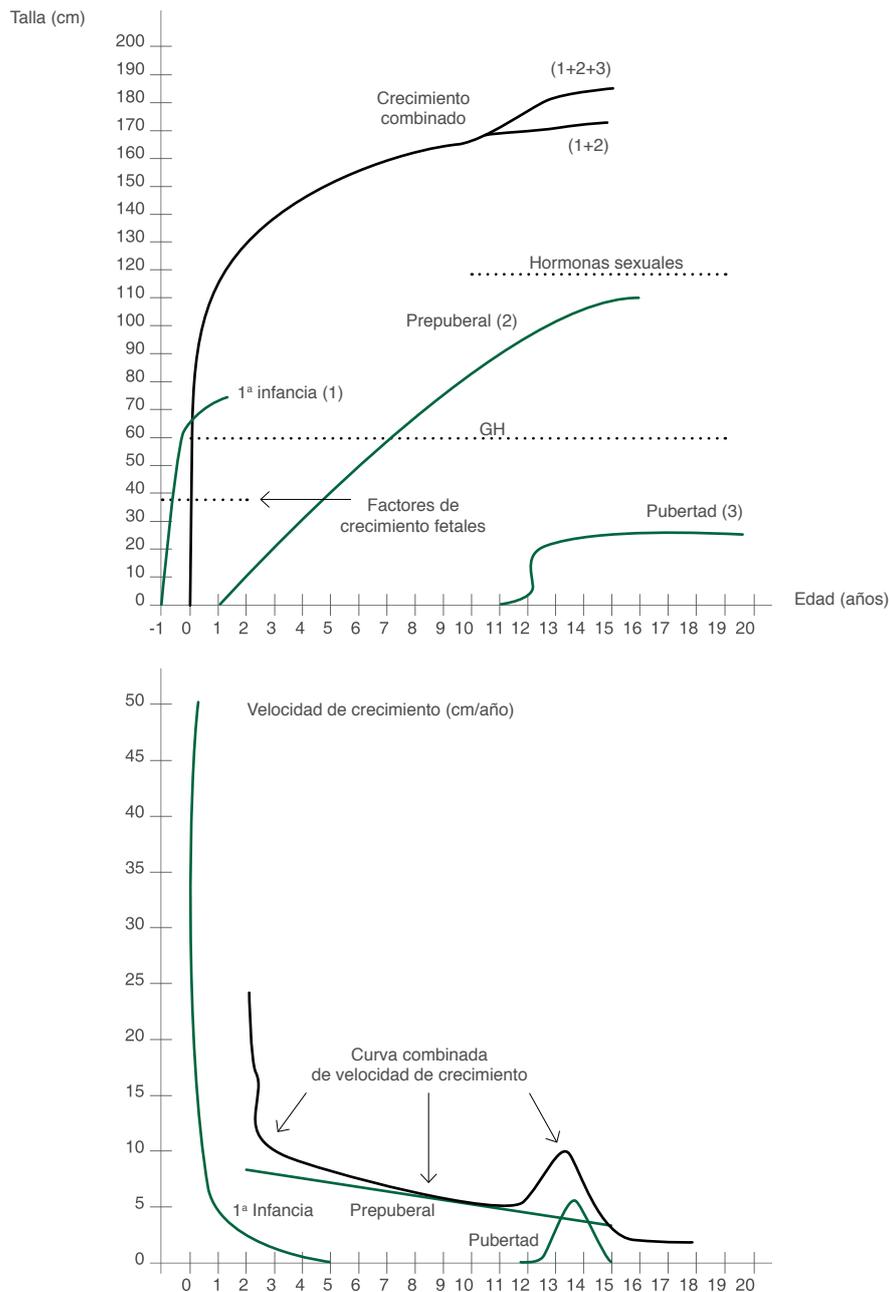


Figura 1
 Modelo ICP de los 3 componentes del crecimiento
 Adaptado de referencia 6

■ Evaluación del crecimiento

En la evaluación del crecimiento (longitud en posición supina antes de los 2 años y luego talla en posición erguida) deben ser determinados tres parámetros básicos. En primer lugar, se determina la talla, se relaciona con las referencias para la edad y sexo, y se expresa como un valor de desviación estándar (DE) o una posición en percentiles¹. En vista de que cada población presenta una base genética propia, los individuos deben ser evaluados con las gráficas correspondientes a su población. En nuestro país las gráficas de referencia corresponden al Estudio Transversal de la Población Venezolana (Proyecto Venezuela)⁷ y el Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas (ELAMC)⁸.

En segundo lugar, debido a que la estatura de los padres es similar a la obtenida en su descendencia, fenómeno determinado genéticamente, la talla para la edad debe ser contrastada con la talla media de los padres corregida según sexo, o también conocido como potencial genético. Varias fórmulas han sido diseñadas para la determinación del potencial genético y éstas deben ser corregidas de acuerdo a la tendencia secular de cada población⁵. En nuestro medio se utiliza la siguiente fórmula⁹:

$$\text{Niños: } \frac{(\text{talla madre cm} + 12,5 \text{ cm}) + \text{talla padre cm}}{2} \quad \text{Límites } \pm 10\text{cm}$$

$$\text{Niñas: } \frac{\text{talla madre cm} + (\text{talla padre cm} - 12,5 \text{ cm})}{2} \quad \text{Límites } \pm 9\text{cm}$$

En tercer lugar, se debe realizar un análisis longitudinal del crecimiento, expresado como velocidad de talla (cm/año o DE) en comparación con las referencias para la edad. Este parámetro se obtiene a través de la relación entre la talla y la edad en dos visitas sucesivas siendo el intervalo ideal un período entre 6 y 12 meses.

$$\text{Velocidad de Talla} = \frac{\text{Talla 2ª Consulta} - \text{Talla 1ª Consulta}}{\text{Edad Decimal 2ª Consulta} - \text{Edad Decimal 1ª Consulta}} = \text{cm/año}$$

■ Criterios diagnósticos

Existe controversia en cuanto al punto de corte para la definición de talla baja ya que la sensibilidad y especificidad de estos puntos no han sido especificadas

en las guías clínicas para el manejo de esta condición¹⁰. En nuestro servicio se define como talla baja aquella situada por debajo del percentil 3 ó - 2,5 DE para edad y sexo respecto a la curva de crecimiento de referencia para la población. Estos pacientes deben ser estudiados, así como, aquellos que presenten un deterioro significativo en la velocidad de crecimiento (inferior al percentil 10) o que disminuyan su percentil de crecimiento incluso antes de que su talla se sitúe por debajo de - 2,5 DE de la media⁵. La sensibilidad y especificidad de estos criterios en nuestra población quedan aún por ser determinadas.

■ Clasificación de los desórdenes asociados con talla baja

Al momento de evaluar un paciente que se presenta con talla baja, son muchas las patologías que deben ser consideradas. La de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE), dividen los trastornos relacionados con talla baja en tres categorías de acuerdo a su causa, trastornos del crecimiento primarios, secundarios y talla baja idiopática (Tabla I)¹¹.

Las causas primarias engloban aquellas que afectan al crecimiento desde etapas tempranas de la vida y que implican defectos intrínsecos en el cartílago de crecimiento; entre estas se incluyen, displasias óseas y síndromes genéticos. El retraso del crecimiento secundario engloba una serie de cuadros clínicos, generalmente crónicos, que alteran el medio en el cual debe desarrollarse el cartílago de crecimiento. Entre el grupo de causas secundarias encontramos desde desnutrición y diversas enfermedades sistémicas hasta afectación de la esfera psicosocial como depresión, anorexia entre otros^{1,5}.

Una serie de trastornos endocrinos llevarán a una alteración secundaria del crecimiento. El eje hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (GH/IGF-I) es esencial para el crecimiento normal, por su efecto directo en el desarrollo del cartílago de crecimiento. Existen una serie de anormalidades de este eje que se expresan como un continuum desde deficiencia total de GH hasta resistencia periférica a la hormona por defectos en el receptor^{12,13}. Generalmente estos pacientes presentan un enlentecimiento en la velocidad de crecimiento posterior a los 6 meses de vida, cuando la GH comienza a comandar el fenómeno de crecimiento^{5,12}. El hipotiroidismo también es una causa de talla baja ya que las hormonas tiroideas incrementan la síntesis y secreción de GH, estimulan la diferenciación de los condrocitos en el cartílago de crecimiento y la

síntesis de factores de crecimiento locales¹⁴. La pubertad precoz lleva a un incremento temprano en las hormonas sexuales con aceleración de la maduración ósea y la consecuencia de un cierre temprano de las epífisis que impide que el paciente alcance su potencial genético para la talla¹⁵. Asimismo, patologías como síndrome de Cushing y diabetes mellitus en mal control pueden ser responsables de esta condición.

Por último, se encuentra un grupo de pacientes en los cuales la etiología no puede ser determinada y que actualmente se conoce como talla baja idiopática (TBI). Con esta denominación se agrupan una serie de entidades clínicas que tienen en común un retraso crónico del crecimiento con talla inferior a - 2 desviaciones estándar (DE), compromiso de la velocidad de crecimiento y retraso de la maduración esquelética, con preservación de la armonía entre los segmentos corporales. Es un diagnóstico de exclusión que exige una evaluación clínica, bioquímica, hormonal y molecular minuciosa con el objetivo de descartar cualquier etiología conocida del retraso de crecimiento. Se deben descartar desórdenes como deficiencia de GH, hipotiroidismo, síndrome de Turner, enfermedades crónicas, entre otros. Cuando uno o varios miembros de la familia (padres, tíos, abuelos, hermanos, primos) presentan también talla baja, se habla de TBI con componente familiar y cuando esto no ocurre, de TBI sin componente familiar¹⁶.

Es importante mencionar las variantes fisiológicas del crecimiento conocidas como talla baja familiar y el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD)¹⁷. En el primer caso se refiere a niños con antecedentes familiares de talla baja, disminuyendo su velocidad de crecimiento en los 3 primeros años de vida para ubicarse en el canal correspondiente a su potencial genético, manteniéndose durante toda la infancia en un percentil bajo pero con una velocidad de talla normal y una maduración esquelética adecuada¹⁷. En el RCCD existe una historia familiar de retraso en el inicio de la pubertad y en la edad a la cual se alcanzó la talla adulta. Estos pacientes inician la pubertad luego de los 12 años en las niñas y de los 13 años en el varón con una maduración ósea moderadamente retrasada, sin embargo, una vez que se inicia la pubertad tanto la maduración ósea como la velocidad de talla se incrementan alcanzando el paciente una talla final acorde a su potencial genético^{5,18}.

TABLA I. Causas de talla baja según la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE)

A. Trastornos primarios del crecimiento	
A1. Síndromes clínicamente definidos Síndrome de Turner Síndrome de Langer de Cornelia Síndrome DiGeorge Síndrome de Down Síndrome de Noonan Síndrome de Labhart Prader-Willi Síndrome de Silver-Russell Enfermedad de Von Recklinghausen	A2. Pequeño para la edad gestacional con falla en la recuperación del crecimiento Resistencia o deficiencia de IGF-I Causa conocida (ejemplo; Inf. prenatal, alcohol, tabaco) Idiopática
A3. Displasia esquelética Acondroplasia Hipocondroplasia Dicondrosteosis (Leri-Weill y otros defectos en el gen SHOX) Osteogénesis imperfecta (I y IV) Mucopolisacaridosis (IH, IS, II, VII) Mucopolipidosis (II y III)	A4. Displasia con defecto en la mineralización
B. Trastornos secundarios del crecimiento	
B1. Malnutrición	B2. Enfermedades Crónicas Enfermedades cardíacas Enfermedades pulmonares (fibrosis quística) Enfermedades hepáticas Enfermedades gastrointestinales (enf. de Crohn, síndrome de malabsorción) Síndrome del intestino corto Enfermedades renales (síndrome de Fanconi, acidosis renal, anemia crónica)
B3. Deficiencia de GH (Deficiencia Secundaria de IGF-I) Idiopática Genético (HESX1, PROP1, POU1F1, LHX3, LHX4, GHRHR, GH) Asociado con síndromes o malformaciones cerebrales o faciales (displasia septo-óptica, síndrome de la silla turca vacía) Asociado con infecciones prenatales (rubeola) Adquirida (Craneofaringioma, Tu hipofisarios, Germinoma, Hamartoma) Traumatismo craneal Infecciones del SNC Enfermedades granulomatosas (Ej: Histiocitosis)	B4. Otros trastornos del eje GH-IGF (Deficiencia o resistencia primaria de IGF-I) GH bioinactiva Anomalías del receptor de GH (síndrome de insensibilidad a la hormona, síndrome de Laron) Anomalías de la transducción de señales de GH (defecto de STAT5B) Deficiencia de ALS (subunidad ácido-lábil) Deficiencia de IGF-I Resistencia a IGF (defectos de IGF1R, defectos post-receptores)

B5. Otros trastornos endocrinos	B6. Trastornos metabólicos
Síndrome de Cushing Hipotiroidismo Leprechaunismo Diabetes Mellitus (mal controlada) Talla baja final por maduración ósea temprana (ejemplo; pubertad precoz, hipertiroidismo, hiperplasia adrenal congénita, estrógenos exógenos)	Trastornos del metabolismo del calcio y fósforo Trastornos del metabolismo de los carbohidratos Trastornos del metabolismo de los lípidos Trastornos del metabolismo de las proteínas
B7. Psicosocial	B8. Iatrogénica
Deprivación emocional Anorexia nerviosa Depresión	Terapia con glucocorticoides sistémicos Terapia local con glucocorticoides (inhalación, intestinal, otros) Otros Medicamentos Tratamiento de cáncer infantil Irradiación corporal total Quimioterapia Otras causas iatrogénicas específicas
C. Talla Baja Idiopática	
C1. Talla Baja Idiopática con componente Familiar	C2. Talla Baja Idiopática sin componente Familiar

Adaptado de referencia 11

■ Enfoque diagnóstico

El proceso de diagnóstico de un paciente con talla baja se realiza a través de una anamnesis exhaustiva, examen físico, pruebas de laboratorio y estudios radiológicos. Si no se encuentran indicios de cualquier etiología conocida para talla baja, es posible hacer el diagnóstico (de exclusión) de talla baja idiopática¹⁸.

■ Anamnesis

Se debe iniciar el interrogatorio con aspectos relacionados al período perinatal incluyendo complicaciones durante el embarazo (infecciones, intoxicación por drogas, preeclampsia, entre otros) edad gestacional al momento del parto, peso y talla al nacer, complicaciones neonatales (asfixia, ictericia). Una historia de retardo del crecimiento es de suma importancia ya que hasta 15% de los niños pequeños para la edad gestacional no alcanzan el catch up para su talla^{17,19}. También se deben recolectar los datos del desarrollo psicomotor (en especial de los primeros años de vida), alimentación, antecedentes patológicos y quirúrgicos de importancia, uso crónico de fármacos que pudieran alterar el crecimiento (esteroides, metilfenidato, entre otros).

Se debe indagar sobre síntomas o signos sugerentes de enfermedades crónicas o sistémicas que condicionen una disminución en la velocidad de talla. Los antecedentes familiares son de vital importancia en el análisis de los trastornos del crecimiento. Presencia de consanguinidad en los padres y afecciones genéticas en el linaje familiar incrementan la probabilidad de trastornos genéticos homocigotos. Se debe obtener la talla de los padres (preferiblemente medida más que reportada), para la determinación de la talla blanco familiar. Es importante determinar el patrón de desarrollo sexual de los padres para medir la probabilidad RCCD^{19,20}. En la Tabla II, se resumen los principales elementos que deben ser investigados al momento del interrogatorio y su interpretación adecuada.

TABLA II. Anamnesis del paciente con talla baja	
Evaluación	Interpretación
Edad gestacional, longitud al nacer, peso, circunferencia cefálica	Comparar con estándares de crecimiento intrauterino (pequeño o adecuado para la edad gestacional, proporcionado o desproporcionado).
Embarazo (retraso del crecimiento intrauterino, medicamentos, infecciones) Parto (podálico, asfixia, ictericia)	Retraso del crecimiento intrauterino, puede llevar a un peso proporcionado en el nacimiento. El 15% de los pequeños para la edad gestacional no alcanzan la altura esperada.
	Intoxicaciones e infecciones intrauterinas pueden conducir a un bajo crecimiento fetal. Disfunción pituitaria se asocia con parto podálico e ictericia prolongada.
Datos previo de crecimiento	Una curva de crecimiento es esencial para una buena evaluación de un trastorno del crecimiento.
Edad de inicio de la pubertad (Hembras: desarrollo mamario; Varones: vello púbico, volumen testicular)	Pubertad temprana, normal o tardía.
Enfermedades e intervenciones quirúrgicas previas, medicación (ejemplo; esteroides inhalados)	Orgánica o causa iatrogénica.
Historia clínica por órganos y sistemas cardiovascular, gastrointestinal (dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, constipación) pulmonar, renal, endocrino (fatiga), SNC (cefalea, alteraciones visuales)	Enfermedad celíaca. Síndrome de malabsorción. Tumor cerebral. Anemia. Trastorno renal.
Nutricional	Un mal patrón de alimentación puede conllevar a retraso del crecimiento. En niños pequeños: investigar deprivación emocional y en adolescentes anorexia nerviosa.
País de origen y etnicidad	Para uso de tabla de referencia según la localidad.
Consanguinidad	Aumenta la probabilidad de trastorno genético homocigótico.

Evaluación global de los padres (talla, edad de pubertad madre y padre)	Cálculo del potencial genético, la existencia de rasgos dismórficos (cara y manos), proporción corporal, historia de retraso puberal.
Antecedentes familiares (enfermedades autoinmunes y tiroideas, trastornos del crecimiento, óseos o endocrinos)	Por la probabilidad de causa genética.
Retardo intelectual	Asociado con síndromes, trastornos cromosómicos y metabólicos.
Entorno social, funcionamiento psicosocial, rendimiento escolar (grado, comportamiento social, actividades físicas), contactos sociales, desarrollo de la personalidad (autonomía), vitalidad (estado de ánimo, sueño)	Negligencia, carencia afectiva, desnutrición, depresión, anorexia nerviosa, alteración de la capacidad de reacción y apoyo de los padres puede estar implicado en talla baja.

Adaptado de referencia 18

■ Examen físico

Aunado a las determinaciones ya mencionadas de la talla y su respectiva relación con los patrones de referencia poblacionales y el potencial genético heredado, deben ser realizadas otras mediciones para orientar la etiología de esta condición. Se deben determinar los segmentos corporales (superior, inferior y la relación entre ambos), envergadura, peso para la edad, índice de masa corporal (IMC) en mayores de 2 años y circunferencia cefálica en menores de 4 años, longitud del antebrazo. Proporciones corporales anormales son sugestivas de displasias óseas y un antebrazo corto es un marcador importante de haploinsuficiencia del gen SHOX. Asimismo, una escasa ganancia de peso puede sugerir una alteración nutricional o una enfermedad crónica^{17,21}. Se debe realizar un examen cuidadoso del macizo facial en búsqueda de dismorfias que se asocien con síndromes genéticos específicos y defectos en la línea media que pueden relacionarse con déficit de GH. En el cuello se deben buscar características que sugieran condiciones genéticas (síndrome de Turner, entre otros) y presencia de bocio compatible con hipotiroidismo. La valoración de la maduración sexual se debe realizar por medio de los estadios de Tanner^{1,19} (Tabla III).

TABLA III. Hallazgos al examen físico del paciente con talla baja

Evaluación	Interpretación
Talla, peso, circunferencia cefálica, talla sentado (o segmento inferior del cuerpo), brazada, medida del antebrazo, peso para talla, IMC, circunferencia cefálica comparada con gráficos de referencia.	Cociente segmento superior/inferior bajo es sugestivo de displasia esquelética. Una brazada corta y un antebrazo corto son sugestivos de defecto en SHOX.

Bajo peso	Trastornos intestinales, hipocortisolismo, trastornos metabólicos, pequeño para la edad gestacional.
Sobrepeso, obesidad (niños con obesidad nutricional suelen ser relativamente altos para su edad cronológica)	Hipotiroidismo, síndrome de Cushing, deficiencia de GH, pseudohipoparatiroidismo.
Características dismórficas	Trastornos primarios del crecimiento (síndromes).
Frente prominente, hipoplasia línea media facial	Deficiencia o resistencia a GH, deficiencia de IGF-I.
Cara de luna, facies pletórica	Síndrome de Cushing.
Inspección de las amígdalas	Descartar hipertrofia de amígdalas.
Tamaño de la tiroides	Aumentada o disminuida en Tiroiditis de Hashimoto.
Pulso lento, reflejo Aquileo con fase de relajación lenta	Hipotiroidismo.
Hipertensión	Enfermedad renal, síndrome de Cushing.
Tejido adiposo abdominal abundante	Deficiencia de GH.
Distensión abdominal	Enfermedad celíaca.
Hepatomegalia, esplenomegalia	Alteración hepática o metabólica.
Estadio puberal	Pubertad precoz, normal o tardía.
Micropene	Hipogonadismo, hipopituitarismo.
Criptorquidia	Hipogonadismo.
Virilización	Síndrome de Cushing.
Hipotonía muscular	Alteraciones musculares.
Fondo de ojo, agudeza visual, campimetría	Patología del SNC.
Signos de abuso o abandono	Deprivación emocional.

Adaptado de referencia 1

■ Estudios de imágenes

Los estudios de imágenes incluirán la radiografía de mano y muñeca izquierda para el cálculo de la edad ósea en todo paciente con talla baja, y además, radiografías de cráneo, columna, tórax, pelvis, entre otras, en aquellos pacientes con talla baja disarmónica. La resonancia y tomografía cerebral de preferencia contrastadas se realizan ante la sospecha de lesiones en sistema nervioso central en especial aquellas que afectan la hipófisis anterior o el tallo pituitario²².

La maduración esquelética es primordial en la evaluación de los trastornos del crecimiento ya que es un buen reflejo de la edad fisiológica del niño y permite la predicción de talla adulta. Esta se obtiene mediante la comparación de los centros de osificación epifisarios con los estándares para cada edad en individuos normales. Existen varios métodos para su determinación encontrándose entre los más utilizados aquellos que comparan la radiografía de la mano izquierda con los estándares por edad y sexo para una población específica. En caso de niños

menores de 2 años se toma como parámetro la edad ósea radiológica de rodilla y pie. Es ideal que sea evaluada por un médico con experiencia ya que presenta una amplia variabilidad interobservador^{5,20}.

La edad ósea debe estar acorde con la edad cronológica entre 6 y 12 meses o no mayor de 2 DE. La no concordancia entre estos parámetros puede orientar al clínico al grupo de patologías que con mayor probabilidad estén ocasionando este desorden. La edad ósea se encuentra retrasada en trastornos del crecimiento secundarios y en muchos casos de talla baja idiopática, por el contrario, en aquellas causas primarias de talla baja, la edad ósea pudiera no verse alterada o presentar solo un ligero retraso. La ausencia de retraso en la edad ósea excluye a la deficiencia de GH¹⁸.

■ Laboratorio

No existe consenso en cuanto a los estudios de laboratorio que deben ser realizados en pacientes con talla baja. De manera ideal, la elección de un estudio de laboratorio debe depender de factores como la prevalencia de la enfermedad, la frecuencia de la asociación de determinada patología con la alteración del crecimiento, la sensibilidad y especificidad de la prueba, entre otros; ante la carencia de dicha información, la selección de las pruebas de cribado se basan en la opinión de expertos¹⁸.

Se solicitarán en primer lugar análisis de rutina con el fin de identificar las causas comunes que conlleven a un déficit en el crecimiento y en caso de sospecha de determinada patología se orientarán los estudios complementarios para la misma (Tabla IV). La hematología completa permitirá valorar la presencia de anemia crónica o procesos infecciosos que pueden presentarse con retraso en el crecimiento, siendo en oportunidades la talla baja la primera manifestación de estas alteraciones (en especial en casos de Talasemia)^{23,24}. La velocidad de sedimentación globular (VSG) incrementada también es un importante parámetro en la detección de enfermedades inflamatorias como la ileítis regional, o neoplásicas como la leucemia^{5,18}.

El perfil bioquímico permitirá la valoración de la función renal y hepática, y del metabolismo fosfo-cálcico, proteico e hidrocarbonado. Aunque niños con enfermedad hepática crónica presentan retraso en el crecimiento, es improbable que el retraso del crecimiento se presente como el único signo de un desorden hepático, por lo que la medición de AST y ALT constituyen una prueba de muy baja

sensibilidad y actualmente no está recomendada en pacientes con talla baja^{18,25}. En el caso de enfermedad renal y trastornos del metabolismo fosfo-cálcico, existe consenso en que la talla baja y el retardo del crecimiento están presentes aún en ausencia de otros síntomas por lo que están recomendadas las pruebas de cribado para dichas patologías²⁶.

La medición de un pH y gases venosos postprandiales está indicada, ya que estudios en pacientes con acidosis tubular renal distal evidencian que la talla baja y el retraso en el crecimiento constituyen el síntoma principal y de aparición temprana en esta patología. La acidosis tubular renal es infrecuente en niños mayores de 3 años^{27,28}. En presencia de signos de desnutrición debe realizarse un coproanálisis (incluyendo sangre oculta en heces), ferritina sérica y albúmina deben determinarse¹⁸. En alrededor del 2 - 8% de los niños con talla baja sin síntomas gastrointestinales la enfermedad celíaca puede ser la causa subyacente, incrementando el porcentaje a medida que otras causas son descartadas. Por tanto la determinación de IgA total, anti-endomisio y anti-glutaminasa tisular está indicada. Si alguno de estos estudios es positivo se deberá realizar biopsia para confirmar el diagnóstico^{1,29}.

TABLA IV. Pruebas de laboratorio iniciales para el estudio del paciente con talla baja

Laboratorios	Aplicación
Hb, Htc, cuenta y fórmula de leucocitos, índices de eritrocitos, VSG, ferritina	Anemia, infecciones
Creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, albúmina	Enfermedades renales, alteraciones calcio/fósforo, malabsorción
Equilibrio ácido/base	Acidosis tubular renal
IgA anti-endomisio, IgA anti-transglutaminasa tisular, IgA total	Enfermedad celíaca
TSH, T4L Libre	Hipotiroidismo
IGF-I	Deficiencia o resistencia de la GH
Cariotipo (en niñas)	Síndrome de Turner
Orina: pH, glucosa, proteínas, sangre, sedimento	Enfermedades renales

Adaptado de referencia 18

El estudio hormonal básico de un paciente con talla baja requiere la evaluación del eje tiroideo y somatotropo. Aunque no existe data de revisiones sistemáticas que examinen la prevalencia de talla baja en pacientes con hipotiroidismo, la experiencia clínica y la alta frecuencia de hipotiroidismo avalan la inclusión de esta prueba en el cribado diagnóstico inicial. Se debe medir T4L y TSH, y en

caso de estar alterados se recomienda la medición de anticuerpos antitiroideos para pesquisa de tiroiditis autoinmune^{1,5}. La medición del eje GH/IGF-I se inicia con la determinación de las concentraciones séricas de IGF-I las cuales deben valorarse dentro del rango propio para la edad. Concentraciones bajas de IGF-I pueden sugerir una deficiencia en la secreción de GH¹⁹. La IGFBP-3 es otro parámetro que evalúa la actividad del eje GH/IGF-I; es una proteína dependiente de la secreción y acción de GH. Aunque IGFBP-3 se considera menos útil que el IGF-I, puede tener una ventaja en los niños muy pequeños (menores de 3 años), ya que hay menos solapamiento en este parámetro entre niños normales y aquellos con deficiencia de GH que el evidenciado para las concentraciones de IGF-I^{30,31}.

Se recomienda la realización de las pruebas de estimulación para GH en aquellos pacientes que presenten talla baja, velocidad del crecimiento por debajo del percentil 25, edad ósea retrasada y concentraciones séricas de IGF-I bajas, luego que otras causas de retraso en el crecimiento han sido descartadas^{19,20}. La determinación de las concentraciones de GH luego de la estimulación con diversos agentes constituye el método para la detección de deficiencia GH (Tabla V)³². En cuanto a la interpretación de los resultados, se ha establecido a manera de consenso que el pico de respuesta mínimo que debe obtenerse es de 10 ng/mL para considerar que la respuesta es normal; una concentración menor de 5 ng/mL sugiere el diagnóstico de déficit de GH y entre 5 a 10 ng/dL de déficit parcial de GH^{2,17}. Para hacer el diagnóstico se necesitan dos pruebas con estímulos diferentes con respuesta deficiente.

En niñas con talla baja que presenten un protocolo de cribado inicial sin anormalidad, debe llevarse a cabo un análisis cromosómico para el descarte de síndrome de Turner. Asimismo, se recomienda el análisis molecular del gen SHOX, donde se tenga disponibilidad, en aquellos pacientes con hallazgos clínicos compatibles de haploinsuficiencia de este gen¹⁹. En la Figura 2 se presenta un algoritmo en el que se resume el enfoque diagnóstico del paciente con talla baja.

TABLA V. Pruebas farmacológicas para la estimulación de la secreción de hormona del crecimiento

Fármacos	Dosis	Tomas de muestras	Respuesta máxima (min.)	Efectos adversos
Insulina	0,05 - 0,1 Uds/Kg. EV	0, 15, 30, 45, 60	30 - 45 Glucemia debe disminuir 50% del Basal	Hipoglucemia acentuada

Clonidina	100 mcg/m ² SC. VO	0, 60, 90	60 - 90	Somnolencia Hipotensión
L-DOPA	125 mg: < 15 Kg 250 mg: 15 - 30 Kg 500 mg: > 30 Kg. VO	0, 30, 60, 90, 120	30 - 60	Náuseas Vómitos Cefalea
Glucagón	0,03 mg/Kg. SC (Niños < 4 años)	0, 60, 120, 180, 240	120 - 180	Vómitos Fatiga Hipoglucemia
Arginina	0,5 g/Kg. EV en 20 min.	0, 30, 60, 90, 120	45 - 60	Hipoglucemia tardía
GHRH	1 mcg/Kg. EV	0, 15, 30, 45, 60	30 - 60	Eritema Sabor metálico
Propranolol y Ejercicio	0,75 mg/kg VO. Máx. 40 mg	0, 60, 90, 120 Ejercicio por 20 min y nueva muestra	90, 120, 140	Mareos Debilidad

Modificado de referencia 32

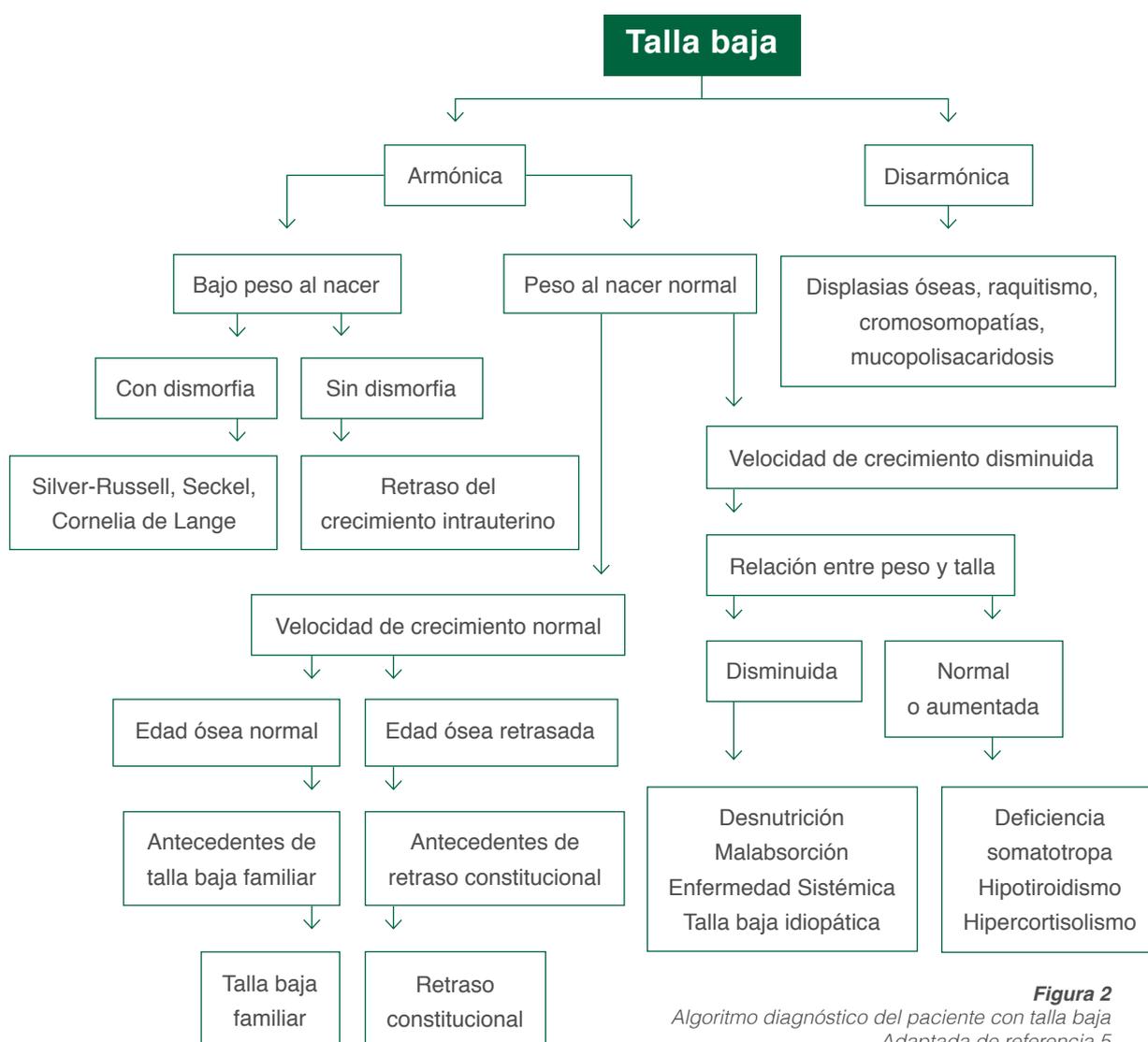


Figura 2
Algoritmo diagnóstico del paciente con talla baja
Adaptada de referencia 5

■ Conclusiones

La talla baja es un trastorno frecuente en pediatría, sin embargo, son escasos los análisis que incluyan sensibilidad y especificidad de las pocas guías clínicas para el diagnóstico de esta condición. Por lo antes expuesto, la mayoría de las recomendaciones se basan en consideraciones teóricas y experiencia clínica más que en estudios que valoren el costo beneficio de los elementos diagnósticos recomendados, no obstante, esta guía constituye una buena herramienta para el abordaje inicial en el paciente con tan compleja alteración.

■ Referencias bibliográficas

1. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 2009;72:206-217.
2. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:236-254.
3. Grote FK, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Dekker FW, Verkerk PH, Wit JM. Growth monitoring and diagnostic work-up of short stature: an international inventorization. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:1031-1038.
4. Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM, van Dommelen P, van Buuren S, Dekker FW, Ketel AG, Moll HA, Wit JM. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; an evaluation of consensus guidelines. *BMC Pediatr* 2008;8:21.
5. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 4.ª edición. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid, 2009;152-174.
6. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand* 1989;350:70-94.
7. Proyecto Venezuela. Estado Carabobo. Tomo II. Caracas Alpha: 1981;17-232.
8. Lopez Blanco M, Izaguirre Espinoza I, Macías Tomei C. Estudio longitudinal del área metropolitana de Caracas. *Arch Venez Puer Ped* 1986;49:156-171.
9. Lopez Blanco M, Landaeta Jiménez M. *Manual de crecimiento y desarrollo*. Fundacredesa. Caracas 1991;1-8.
10. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, van Buuren S. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child* 2008;93:212-217.
11. Wit JM, Ranke MB, Kelnar C. *ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses*. Basel [u.a.]: Karger, Basel, Switzerland: 2007;1-9.
12. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:721-728.
13. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:515-525.
14. Tarim Ö. Thyroid hormones and growth in health and disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:51-55.
15. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-2377.
16. Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelier R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R; Grupo Español de Consenso. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr* 2011;75:204.e1-11.
17. Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med* 2013;368:1220-1228.
18. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110.
19. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
20. Lopera-Cañaveral MV, Campuzano-Maya G, Balthazar-González V, Alfaro-Velásquez JM. Estudio del paciente con talla baja. *Medicina & Laboratorio* 2009;15:511-531.
21. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306-313.

22. Chaudhary V, Bano S. Imaging in short stature. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16:692-697.
23. Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE, Odonkor W. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(4):601-606.
24. Stephensen CB. Burden of infection on growth failure. *J Nutr* 1999;129:534S-538S.
25. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990;52:203-208.
26. Warady BA. Growth retardation in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S85-89.
27. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. Long-term outcome in children with primary distal renal tubular acidosis. *Indian Pediatr* 2005;42:321-328.
28. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992;121:233-241.
29. van Rijn JCW, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004;89:882-883.
30. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res* 2005;63:15-21.
31. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, Street ME, Zucchini S, Aimaretti G, Germani D. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6028-6034.
32. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEP) y Sociedad Venezolana de Puericultuta y Pediatría (SVPP). Lanes R, Palacios A (Coordinadores). Consenso Venezolano Sobre el Uso de la Hormona de Crecimiento. Pfizer Venezuela. Caracas 2006,19-33.

TEMA 17

Pubertad precoz

J. Azkoul, Y. Mejía, M. Meza, Y. Briceño, M. Guillén, M. Paoli.

258	■	Introducción
258	■	Etiopatogenia
261	■	Diagnóstico
267	■	Tratamiento
271	■	Referencias bibliográficas

Introducción

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica, antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños, que se acompaña de aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea¹⁻⁴. La PP puede afectar los dos géneros y usualmente se caracteriza por aparición de desarrollo mamario en niñas y volumen testicular mayor a 4 mL en niños (Tanner estadio 2)^{5,6}. En condiciones normales, el inicio de la pubertad se produce a una edad apropiada, debido a la actividad coordinada de las neuronas hipotalámicas y la consecuente secreción de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH), la cual estimula la producción hipofisaria de gonadotropinas que finalmente actúan sobre la gónada para la producción de esteroides sexuales⁵.

Etiopatogenia

Desde un punto de vista fisiopatológico, la PP puede clasificarse en:

- Pubertad precoz central (PPC): es aquella dependiente de la activación completa del eje hipotálamo hipófisis gonadal (EHHG), esto es, dependiente de gonadotropinas⁴.

- Pubertad precoz periférica (PPP): es aquella que resulta de la exposición a esteroides sexuales, sean éstos de origen gonadal o no, independiente de gonadotropinas, la cual puede ser isosexual o heterosexual⁴.
- Pubertad precoz combinada o mixta: se denomina así, cuando la maduración del eje hipotálamo hipofisario se produce tras el estímulo de cualquier PP de causa periférica, produciendo secundariamente una PPC⁷.

Existe una situación límite que se define como “pubertad adelantada o temprana” en la cual el desarrollo puberal se inicia alrededor de los ocho años en niñas y los nueve en niños. Este cuadro, aunque estrictamente no pueda considerarse patológico, puede tener repercusiones negativas en la talla final o en las consideraciones sociales si su progresión puberal es muy rápida, en cuyo caso, el manejo terapéutico es semejante a la PPC².

Se describe que la PPC es más frecuente en niñas, con una incidencia de 1 - 8 casos por 10.000/año, mientras que en los varones es de 1 - 2 casos por 10.000/año⁸. En relación a su etiología, en las niñas, el 90% es idiopática a diferencia de los niños en quienes la causa es orgánica en la mayoría de los casos⁹. En las Figura 1 y 2 se detallan las causas de PPC y PPP.

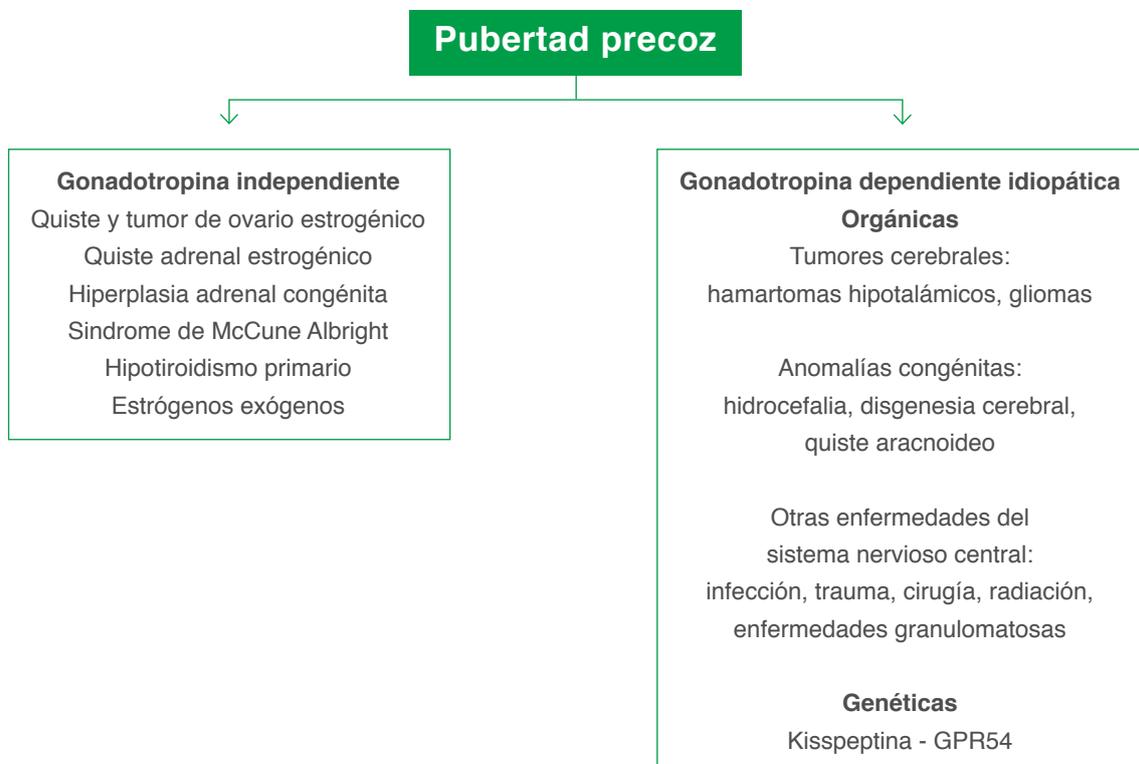


Figura 1
Causas de pubertad precoz en niñas
Modificado de la referencia 9

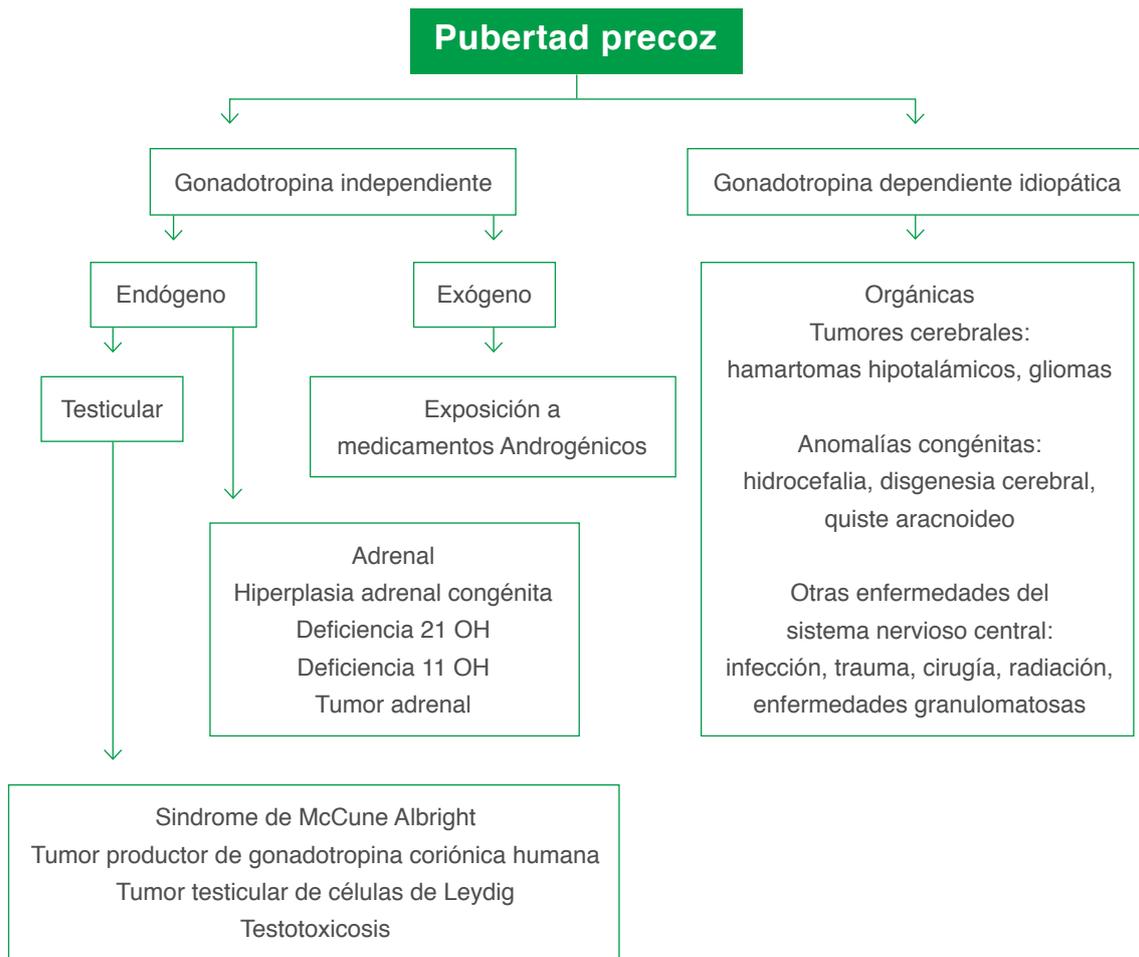


Figura 2
Causas de pubertad precoz en niños
Modificado de la referencia 9

Existen variantes del desarrollo puberal, tales como la telarquia prematura aislada en las niñas, que se caracteriza por desarrollo mamario uni o bilateral antes de los 8 años de edad, sin evidencia de otros signos de PP (aceleración del crecimiento, edad ósea incrementada o aparición de vello púbico y/o axilar). Es una entidad relativamente frecuente, con una incidencia de hasta 21,2 casos por 100.000 niñas/año. Aparece antes de los 2 años de edad y tiende a la regresión espontánea entre los 6 meses a 6 años de edad. El segundo pico de presentación es entre los 5 y 7 años de edad, pudiendo progresar a un cuadro clínico de PPC¹. Aunque su etiología es desconocida, algunos autores han planteado como causa el aumento de la sensibilidad a los estrógenos circulantes, la secreción transitoria de estrógenos por los folículos ováricos, el aumento de los estrógenos de origen suprarrenal y la activación transitoria del EHHG con aumento de la secreción de la Hormona Folículo Estimulante (FSH). Se debe pesquisar la presencia de los llamados “disruptores endocrinos” o de contaminantes ambien-

tales como el consumo de soya, exposición a derivados de lavanda o cremas con fitoestrógenos¹⁰.

Otra variante del desarrollo puberal, es la menarquia prematura aislada, proceso de sangrado vaginal aislado o periódico en niñas con edades comprendidas entre 1 y 9 años, sin acompañarse de otros signos de desarrollo sexual secundario. Puede ser la primera manifestación de PPP la cual debe descartarse. En caso de sangrado vaginal aislado, puede ser debido a procesos tumorales vaginales o uterinos, enfermedad inflamatoria pélvica, cuerpo extraño en vagina, abuso sexual y exposición a estrógenos exógenos^{1,2}. Finalmente, se describe la adrenarquia o pubarquia prematura aislada, como una condición autolimitada caracterizada por la aparición de vello púbico y ocasionalmente axilar con olor apocrino y/o acné antes de los 8 años en la niña y 9 años en el niño, sin otras manifestaciones propias de la pubertad. Puede coincidir con un aumento de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea en forma transitoria, que no compromete la talla final. Es más común en niñas que en niños así como en grupos raciales afrocaribeños. Con frecuencia se debe descartar la hiperplasia adrenal congénita de manifestación tardía y, al igual que las variantes anteriores, se requiere seguimiento, más no tratamiento específico¹⁰⁻¹³.

■ Diagnóstico

La aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños junto con la aceleración de la velocidad de crecimiento debe plantear la sospecha de un cuadro clínico de pubertad precoz. Para ello, es preciso realizar una anamnesis meticulosa, junto a un examen físico detallado y solicitar posteriormente las pruebas complementarias que nos puedan orientar al diagnóstico⁸. La anamnesis deberá recoger antecedentes familiares incluyendo: edad de la menarquia materna y del estirón puberal en el padre, historia familiar de pubertad precoz, hirsutismo, esterilidad, facomatosis, hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal y ovario poliquístico. Además, antecedentes personales tales como: peso y talla al nacimiento, antecedentes patológicos (infecciones o traumatismos en sistema nervioso central, medicación hormonal y otros tratamientos recibidos)^{14,15}. Es necesario detallar la edad de inicio y aparición cronológica de los caracteres sexuales secundarios, en vista de que la PPP es de aparición abrupta y los signos y síntomas no siguen el orden cronológico propio de la pubertad normal (el sangrado vaginal puede ser la primera manifestación clínica),

a diferencia de la PPC, en donde casi siempre estas características clínicas respetan la misma secuencia de aparición de una pubertad fisiológica (telarquia, pubarquia, menarquia). Además, es importante investigar la existencia o no de aceleración de la velocidad de crecimiento y síntomas asociados a hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos o alteraciones visuales)¹. Ante cualquier paciente con sospecha de PP es preciso realizar examen físico con énfasis en las medidas antropométricas que incluyan peso, talla, velocidad de crecimiento, índice de masa corporal, ubicando a cada uno de estos en sus respectivos percentiles. Además, determinar brazada y relación de los distintos segmentos corporales, así como, la presencia de acné, olor apocrino, cabello oleoso, vello corporal, manchas café con leche, acantosis y estrías. Se debe realizar evaluación cardiovascular que incluya el registro de presión arterial y frecuencia cardíaca. Seguidamente realizar palpación de la tiroides, palpación abdominal en la búsqueda de tumores suprarrenales, hepáticos u ováricos y una adecuada exploración genital con descripción detallada del estadio puberal según Tanner (Figuras 3A y 3B)^{1,8,15}.

Desarrollo mamario

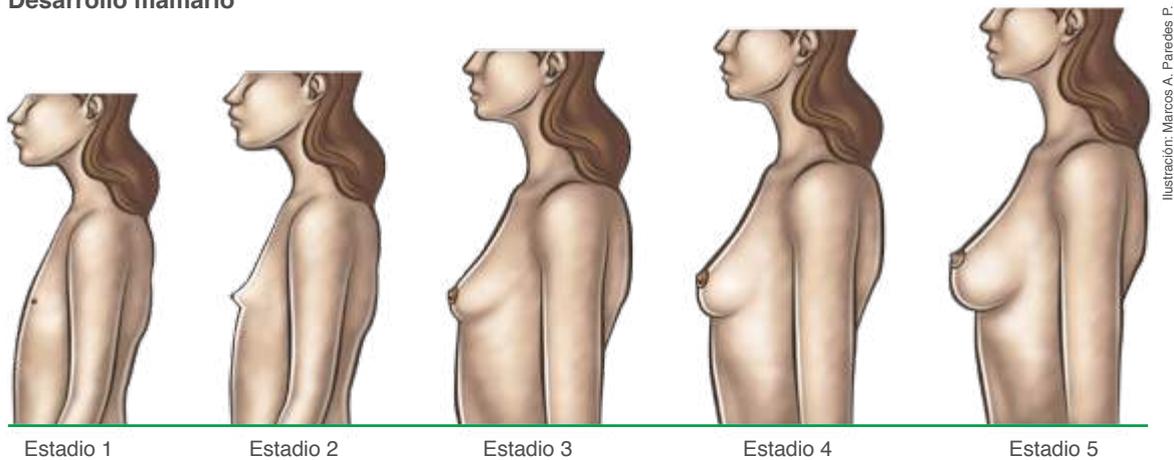


Ilustración: Marcos A. Paredes P.

Desarrollo de vello pubiano

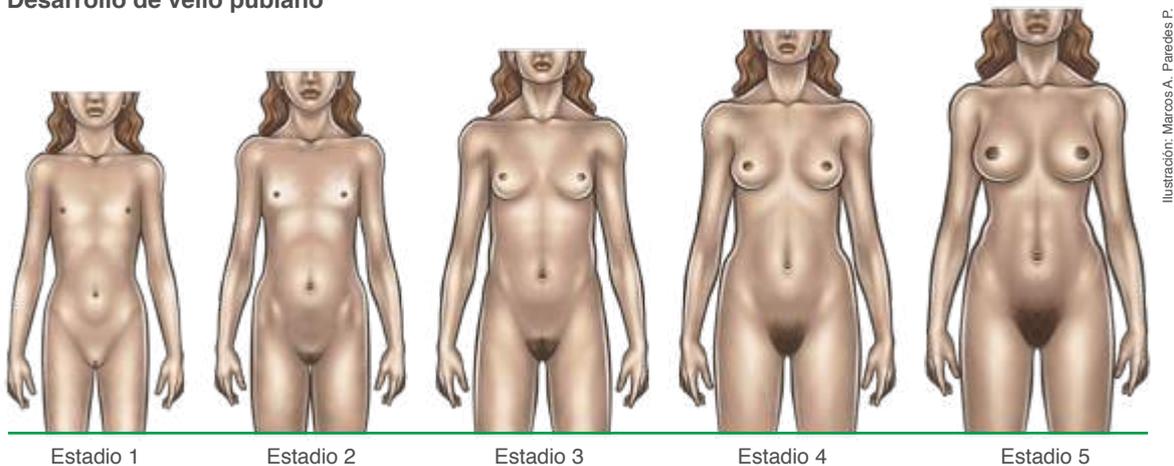


Ilustración: Marcos A. Paredes P.

FIGURA 3A. Estadios de Tanner en las niñas

Desarrollo mamario	Desarrollo del vello pubiano
Estadio 1 (S1) Mamas infantiles. Solo el pezón está ligeramente sobre elevado	Estadio 1 (P1) Ligera vellosidad infantil.
Estadio 2 (S2) Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencias de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.	Estadio 2 (P2) Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios.
Estadio 3 (S3) Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.	Estadio 3 (P3) Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios.
Estadio 4 (S4) La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.	Estadio 4 (P4) Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).
Estadio 5 (S5) Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y solo sobresale el pezón (Nota: en algunos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4).	Estadio 5 (P5) Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino, (también en la cara interna de los muslos). En el 10% de los casos, se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6).

Figura 3A
Estadios de Tanner en las niñas
Modificado de las referencias 6 y 15

Desarrollo genital y del vello pubiano

Ilustración: Marcos A. Paredes P.

FIGURA 3B. Estadios de Tanner en los niños

Desarrollo genital	Desarrollo del vello pubiano
Estadio 1 (G1) Pene, escroto y testículos infantiles; es decir, de aproximadamente el mismo tamaño y forma que en la infancia.	Estadio 1 (P1) Ligera vellosidad infantil.

Estadio 2 (G2) Agrandamiento de escroto y testículos. La piel escrotal se vuelve mas roja, delgada y arrugada. El pene no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante.	Estadio 2 (P2) Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene.
Estadio 3 (G3) Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal.	Estadio 3 (P3) Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al pene.
Estadio 4 (G4) Aumento de tamaño de pene con crecimiento de diámetro y desarrollo del glande. Continuación de agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal.	Estadio 4 (P4) Vello pubiano de tipo adulto, pero con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).
Estadio 5 (G5) Genitales de tipo y tamaño adulto.	Estadio 5 (P5) Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino, el vello crece también en la cara interior de los muslos). En el 80% de los casos, el crecimiento del vello continua hacia arriba, a lo largo de la línea alba (estadio 6).

Figura 3B
Estadios de Tanner en los niños
Modificado de las referencias 6 y 15

La maduración ósea se incluirá en la primera valoración del paciente y a intervalos de 10 a 12 meses en su seguimiento. Un avance > 2 desviaciones estándar en la edad ósea discrimina la PPC de las variantes normales, que nunca tienen más de 1 ó 1,5 desviaciones estándar de adelanto respecto a la edad cronológica. Sin embargo, al principio de su evolución, la PP puede cursar con adelanto de edad ósea menor de 2 desviaciones estándar⁸. El cálculo de la edad ósea se realiza mediante radiografía de mano y muñeca izquierda, usualmente por comparación utilizando el atlas de Greulich y Pyle o, en nuestro caso, el atlas venezolano. Es necesario el cálculo de la predicción de talla final mediante el método de Bayley y Pinneau, para decisiones terapéuticas futuras y el seguimiento del paciente^{1,8,13}.

La ecografía pélvica permite evaluar las dimensiones ováricas y uterinas, la relación cuerpo-cérvix y el engrosamiento endometrial, adicionalmente, puede mostrar la presencia de masas y quistes foliculares^{8,15}. Una longitud uterina > 4 cm tiene una sensibilidad del 68% y una especificidad del 100% para inicio de la pubertad, aunque otros autores sitúan el punto de corte entre 3 y 3,6 cm^{15,16}; en nuestro servicio se usa como punto de corte una longitud uterina $> 3,5$ cm como

sugestivo de inicio puberal. La presencia de línea endometrial refleja estímulo estrogénico con una especificidad del 100% y una sensibilidad entre 42 - 87%^{3,17}. Un volumen ovárico > 1,5 mL tiene una sensibilidad y especificidad de 100%¹⁶ y se puede demostrar actividad ovárica; usualmente los folículos tienen un diámetro < 9 mm en caso de PPC y > 9 mm en PPP^{2,18}. La ecografía testicular puede detectar tumores no palpables de células de Leydig y debe ser realizado en aquellos pacientes con volumen testicular asimétrico muy acentuado o cuando se sospeche de pubertad precoz periférica^{6,15}.

Dentro de las pruebas paraclínicas, el test de estimulación con GnRH continúa siendo en la actualidad la herramienta de mayor valor para el diagnóstico de PPC; esta prueba se basa en la capacidad de la hipófisis para responder a la estimulación con GnRH, produciendo FSH y Hormona Luteinizante (LH). Se administra esta hormona por vía endovenosa a una dosis de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2\text{SC}$ ^{8,14-17} ó 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ¹⁵ con determinación de LH y FSH basal, a los 30 y 60 minutos. Existe controversia sobre el punto de corte del pico de LH a partir del cual considerar la existencia de PPC; distintos trabajos han mostrado umbrales entre 3,3 y 15 U/L, esta variabilidad puede estar mediada por factores raciales, diferencias en el tamaño muestral y el método utilizado. Cambios en el punto de corte del pico de LH condicionan cambios en la sensibilidad y especificidad de la prueba; por ello, se admiten internacionalmente como puntos de corte valores que se sitúen entre 5 y 10 U/L⁸. En nuestro servicio utilizamos el punto de corte de LH ≥ 5 U/L establecido por Kim y col en el 2011¹⁹ debido a su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de PPC.

Cuando no se encuentre disponible la GnRH, es posible realizar la prueba con acetato de Leuprolide (análogo acuoso de GnRH) cuya presentación comercial es en ampollas de 2,8 mL que proporcionan 5 mg/mL. Esta prueba consiste en administrar el análogo por vía subcutánea a dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (máximo 500 μg) realizando una determinación de LH y FSH, basal y a las 2 horas, considerándose positivo para PPC un valor de LH > 9,7 U/L⁸. Alternativamente se puede medir LH a los 120 minutos luego de la administración de un análogo de GnRH de depósito (3,75 mg intramuscular), una concentración de LH > 10 U/L por IFMA indica activación del eje hipotálamo hipofisario^{14,20}. En los casos de PPP los valores LH y FSH posterior al estímulo con GnRH, se encuentran suprimidos ya que no hay activación del EHHG.

Recientemente se ha descrito de manera consistente la utilidad de la LH basal por técnicas de tercera generación para el estudio de pacientes con sospecha de PPC¹⁵. Resende y col¹⁸, en el año 2007 establecieron como puntos de corte para diagnóstico de PPC, por método de inmunoquimioluminiscencia (ICMA), concentraciones $> 0,2$ U/L para las niñas y $> 0,3$ U/L para los niños. En la literatura consultada los puntos de corte para LH basal varían desde $> 0,1$ U/L a $> 1,05$ U/L^{3,15,16,21,22}; en nuestro servicio, en un estudio retrospectivo de 5 años se revisaron 135 historias con diagnóstico de PPC donde se obtuvo un punto de corte de LH basal $> 0,7$ U/L para diagnóstico²³, por lo que se utiliza el punto de corte establecido por Brito y col, LH > 0.6 U/L¹⁴. Es frecuente que se use la relación LH/FSH como un indicador del desarrollo puberal; una relación < 1 es característica de la infancia en tanto que una relación > 1 es típica de la pubertad¹⁵.

De acuerdo a las diferentes etiologías de PP y la orientación del caso, se pueden solicitar otros exámenes hormonales tales como: 17 hidroxiprogesterona (17OHP), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y androstenediona para descartar una hiperplasia suprarrenal de presentación tardía¹; tirotropina (TSH) y tiroxina libre (T4L) para descartar hipotiroidismo; estradiol, testosterona, y en varones, además, la fracción β de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG)^{1,6}. En general se acepta que las concentraciones séricas de estradiol tienen poca sensibilidad para el diagnóstico de pubertad precoz, sin embargo, ante una concentración de estradiol > 15 pg/mL se debe descartar inicio de pubertad; de igual forma, valores > 100 pg/mL sugieren la presencia de quistes o tumores ováricos asociados a PPP^{15,17}. La testosterona es de utilidad para el diagnóstico de pubertad precoz en el niño, así, valores matinales superiores de 27 ng/dL sugieren activación puberal^{6,8,15}. De igual forma, la β -hCG sirve para descartar tumores ya que dicha hormona estimula la producción de testosterona por las células de Leydig pero no tiene efecto sobre el ovario²⁴.

La resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada del SNC con énfasis en el área selar, es una prueba obligada en los varones con PPC y en las niñas menores de 6 años. Es poco frecuente encontrar patologías del SNC en niñas entre 7 y 8 años de edad, por tanto, se puede individualizar la necesidad de realizarla, aunque algunos autores siempre la recomiendan²¹. En caso de sospecha clínica y paraclínica de PPP, donde exista hiperproducción gonadal o suprarrenal de esteroides sexuales, está indicada la realización de ecografía y/o tomografía abdominal para el descarte de lesiones en estos órganos. En la Figura 4 se resume el diagnóstico de pubertad precoz.

Diagnóstico de pubertad precoz

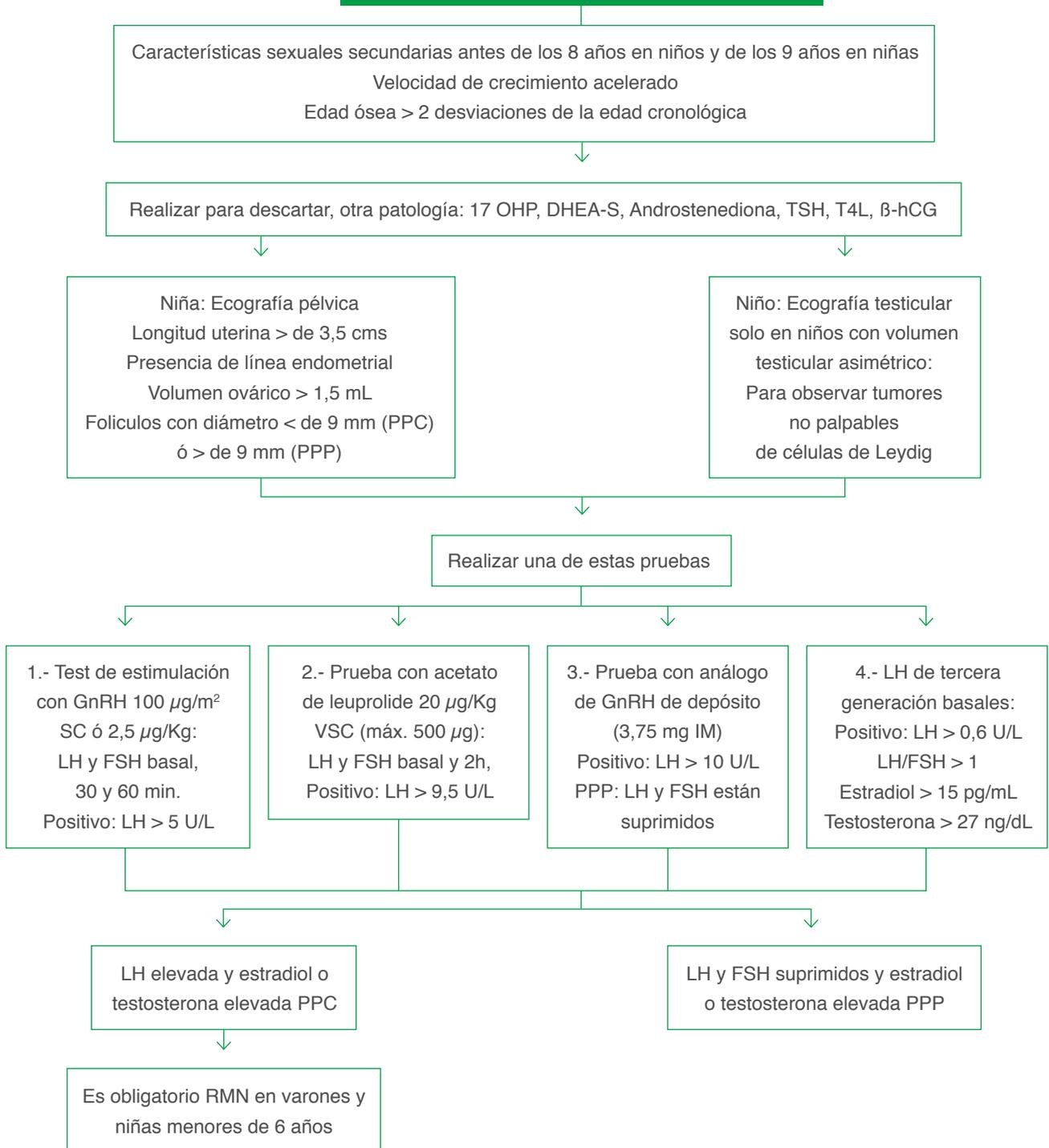


Figura 4
Diagnóstico de pubertad precoz

Tratamiento

El tratamiento de la PPC debe estar encaminado a solucionar la causa que provoca la activación precoz del EHHG e inhibir la secreción secundaria de gona-

dotropinas². Los principales objetivos de la terapia están dirigidos a: interrumpir la maduración sexual (regresión o estabilización de caracteres sexuales) hasta la edad normal de inicio puberal, suprimir la aceleración de la maduración esquelética y preservar el potencial de crecimiento estatural para evitar talla baja final. Los beneficios secundarios del tratamiento incluyen prevenir el impacto emocional en los niños, aliviar la ansiedad de los padres, retardar el comienzo de la actividad sexual, prevenir embarazos, reducir el riesgo de abuso sexual y disminuir el riesgo de cáncer de mama asociado a menarquia precoz^{14,17}.

En caso de PPC la terapia médica utilizada consiste en el empleo de análogos de GnRH. Estos fármacos producen una estimulación continua de las células gonadotropas hipofisarias, que conlleva a una desensibilización de las mismas y en consecuencia a una disminución en la secreción de LH y en menor medida de FSH⁸. Es claro el efecto beneficioso de los análogos de GnRH sobre la talla adulta en niñas con PPC, sin embargo, se ha demostrado que este beneficio es mayor con el inicio temprano del tratamiento (ganancia media de 9 a 10 cm en la talla final frente 4 a 5 cm con inicio tardío). Este hecho no es extrapolable a varones, ya que existen pocos datos de talla final⁸, pero en general, aunque se mejora el pronóstico de la misma, suele ubicarse por debajo del potencial genético²⁵.

Los criterios para el tratamiento de la PPC con análogos de GnRH incluyen: EO avanzada en más de 2 años, predicción de talla adulta inferior a 155 cm o con deterioro progresivo en más de 5 cm por debajo de su potencial genético, rápida progresión de la pubertad y una talla baja¹⁶. Los casos de pubertad adelantada o temprana deben evaluarse individualmente para determinar el beneficio de este tratamiento. En la Tabla I se detallan los diferentes análogos disponibles en el mercado.

TABLA I. Características de los diferentes análogos de hormona liberadora de gonadotropinas

	Actuación rápida	Forma depot mensual	Forma depot trimestral	Implante para 12 meses
Frecuencia administración	2 - 4 veces/día (intranasal) 1 vez/día (subcutánea)	Cada 28 días	Cada 90 días	Una vez al año
Pico de concentraciones séricas	10 - 45 min	4 horas	4 - 8 horas	1 mes

Inicio de acción	2 - 4 semanas	1 mes	1 mes	1 mes
Ventajas	Rapidez de acción	Dosis y eficacia muy estudiadas	Menos inyecciones y mayor cumplimiento	No necesita inyecciones
Desventajas	Múltiples inyecciones diarias que complican el cumplimiento	Inyección dolorosa Problemas de cumplimiento	Inyección muy dolorosa	Requiere un procedimiento quirúrgico para la instalación y retirada del dispositivo
Tipos y dosis	Nafarelina nasal (800 µg/12h) Buserelina nasal (40 µg/Kg/día) Buserelina sc (1200 - 1800 µg/día) Leuprodila sc (50 µg/Kg/día) Desloreline sc (4 - 8 µg/Kg/día) Histrelina sc (8 - 10 µg/Kg/día) Triptorelina sc (20 - 40 µg/Kg/día)	Goserelina IM 3,6 mg Leuprolide IM 3,75 mg Triptorelina IM 3 - 3,75 mg	Leuprolide IM 11,25 mg Triptorelina IM 11,25 mg	Histerelina en implante anual de 50 mg

Tomado de la referencia 8

En la actualidad se usan exclusivamente las formas de depósito para inyección intramuscular (ampolla 3,75 mg/2cc cada 28 días y ampolla de 11,25 mg/2cc cada 3 meses). La dosis media eficaz de Triptorelina es de 100 µg/kg cada 28 días^{2,16,25}, el Leuprolide es menos potente, necesitándose dosis comprendidas entre 150 - 200 µg/kg cada 28 días^{16,25}.

Debido a que las causas de PPP son independientes del EHHG, el tratamiento con análogos de GnRH es ineficaz²⁶. Se procederá a resolver la causa subyacente (tumores, quistes, hipotiroidismo, hiperplasia adrenal, esteroides exógenos). En la Tabla II se mencionan algunos de los medicamentos disponibles para el tratamiento de PPP, su mecanismo de acción, dosis y presentación.

TABLA II. Medicamentos para el tratamiento de la pubertad precoz periférica

	Mecanismo de acción	Dosis habituales	Intervalo de dosis(h)/ presentación (mg)
Ketoconazol	Inhibidor enzima p450	15 - 20 mg/kg/día	8/200
Espironolactona	Antiandrógeno débil	2 - 5 mg/kg/día	12/100

Acetato de medroxiprogesterona	Progestágeno con acción antiandrogénica	1 amp	mensual/75 - 150
Ciproterona		70 mg/m ² /día	24/50
Testolactona	Inhibidor de aromatasa de primera generación	20 - 40 mg/kg/día	6/50
Anastrozol	Inhibidor de aromatasa de tercera generación	1 mg/día	24/1
Letrozol	Inhibidor de aromatasa de tercera generación	2,5 mg/día	24/2,5
Tamoxifeno	Bloqueante del receptor de estrógenos	20 mg/día	24/20

Tomado de la referencia 1

El seguimiento requiere una valoración conjunta de los diferentes parámetros clínicos, hormonales, radiológicos y ecográficos. La efectividad del tratamiento se evalúa mediante la observación de la detención o regresión de los caracteres sexuales secundarios²⁷, disminución de la velocidad de crecimiento a valores prepuberales y desaceleración de la maduración esquelética. Desde el punto de vista paraclínico se recomienda la realización de la prueba de estimulación con GnRH²⁷ a los tres meses de iniciado el análogo y posteriormente cada 6 - 12 meses, tomando como supresión adecuada del eje un valor de LH \leq 2 U/L. Sin embargo, algunos autores, en vista del alto costo y la escasa disponibilidad de la ampolla de GnRH, sugieren la posibilidad de evaluar la supresión del eje mediante la determinación de LH 2 horas posterior al cumplimiento de la dosis del análogo de depósito¹⁴, utilizando el mismo punto de corte.

El estadio de Tanner y la velocidad de crecimiento deben ser evaluados cada 3 a 6 meses³. La edad ósea debe monitorizarse cada 12 meses posterior al inicio del tratamiento con análogos del GnRH y es un parámetro de ayuda para definir el fin del tratamiento¹⁵. El tratamiento se debe mantener hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica, la madurez psicológica y el pronóstico de talla final son adecuados para dejar evolucionar la pubertad. La edad ósea de 12 años en las niñas y de 13 años en los varones se ha considerado un buen indicador para decidir la suspensión del tratamiento^{16,17,27,28}.

■ Referencias bibliográficas

1. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)* 2012;76:229.e1-10.
2. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc Diagn Ter Pediatr, Asoc española de pediatría (AEP)* 2011;1:193-204.
3. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, Deal S, de Vries L, Foster C, Heger S, Holland J, Jahnukainen K, Juul A, Kaplowitz P, Lahlou N, Lee MM, Lee P, Merke DP, Neely EK, Oostdijk W, Phillip M, Rosenfield RL, Shulman D, Styne D, Tauber M, Wit JM. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123 (4):e752-762.
4. Alonso G. Cinco preguntas que debe responderse el pediatra ante un niño con pubertad precoz. *Pediatría Práctica de bolsillo* 2009;2(4):1-3.
5. Hernández M. Pubertad precoz. *Rev Mex Med Reprod* 2011;4:3-9.
6. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-2377.
7. Martínez J, Sanz V. Pubertad precoz y pubertad retrasada. *Pediatr Integral* 2007;XI: 515-530.
8. Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:336.e1-13.
9. Bajpai A, Menon PS. Contemporary issues in precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(Suppl 3):S172-179.
10. Sepúlveda C, Mericqg V. Mecanismo reguladores de la pubertad normal y sus variaciones. *Rev Med Clin Condes* 2011;22:27-38.
11. Traggiau C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:41-56.
12. Licha M. Enfoque práctico de la pubarquia precoz. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006;4:14-21.
13. Castro-Feijóo L, Pombo M. Pubertad Precoz. *An Pediatr Contin* 2006;4:79-87.
14. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:18-31.
15. Jaramillo C, Campuzano G, Balthazar V, Alfaro J. Pruebas dinámicas en endocrinología pediátrica: pubertad precoz central. *Medicina & Laboratorio* 2009;15:311-327.
16. Yturriaga R, Gastelu L, Lara E. Pubertad precoz central. En: Dieguez C, Yturriaga R. *Pubertad*. 2da Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. España; 2006:53-71.
17. García H, Youlton R, Burrows R, Catanni A; Rama de Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Chilena de Pediatría. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz central. *Rev Méd Chile* 2003;131:95-110.
18. Styne D, Grumbach M. Pubertad: Ontogenia, neuroendocrinología, fisiología y trastornos. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K. Williams. *Tratado de Endocrinología*. España 2009. 11va edición. Capítulo 24.
19. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med* 2011;31:244-249.
20. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4338-4342.
21. Molina T. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11:127-142.
22. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol* 2012;166:295-299.

23. Uzcátegui L, Briceño Y, Paoli M, Dávila D. Utilidad del valor basal de la hormona luteinizante en el diagnóstico de pubertad precoz central. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:107.
24. Sanchez del Pozo J, Gómez Sánchez E, Gallego Gómez ME, Lledó Valera G. Protocolo diagnóstico de la pubertad precoz. *Medicine Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2003;8:6294-6297.
25. Chirinos J, Briceño Y, Camacho N, Paoli M. Pubertad precoz mixta secundaria al diagnóstico tardío de hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2008;6:31-35.
26. López-Cantin L. Pubertad precoz periférica. En: Dieguez C, Yturriaga R. *Pubertad*. 2da Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. España; 2006:73-84.
27. Vela Desojo A, Martul Tobío P, Rica Etxbarría I, Aguayo Calcenas A. Pubertad precoz. *Endocrinol Nutr* 2007;54:259-264.
28. Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arno J, Rodríguez-Arno MD. Pubertad precoz. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ra edición. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2002:719-41.

Capítulo VI

Gónadas

TEMA 18.
Hipogonadismo masculino

TEMA 18

Hipogonadismo masculino

C. Escalante, M. Lara, R. Gómez, Y. Briceño.

275	■	Introducción
275	■	Fisiología
277	■	Clasificación
277	■	Hipogonadismo hipergonadotrópico (HH-Primario)
277	□	Causas congénitas
278	□	Causas adquiridas
279	■	Hipogonadismo hipogonadotrópico (Hh-Secundario)
279	□	Causas congénitas
280	□	Causas adquiridas
281	■	Diagnóstico
282	■	Laboratorio
282	■	Pruebas complementarias
283	■	Pruebas dinámicas
284	■	Tratamiento
284	■	Metas en la terapia de reemplazo con testosterona
285	■	Precauciones y efectos adversos en la terapia de reemplazo con testosterona
287	■	Terapia de reemplazo con testosterona y riesgo cardiovascular
289	■	Referencias bibliográficas

Introducción

El hipogonadismo masculino está caracterizado por una disfunción testicular la cual puede afectar la espermatogénesis y/o síntesis de testosterona. Puede resultar de un daño testicular o por una disfunción en el eje hipotálamo-hipofisario¹, produciendo una reducción de las concentraciones de testosterona². Según sea el origen del defecto, se puede clasificar en hipogonadismo hipogonadotrópico (Hh) cuando es a nivel hipotálamo/hipofisario o bien en hipogonadismo hiper-gonadotrópico (HH) cuando el defecto es de la gónada per se. La prevalencia en general de esta enfermedad aún es desconocida¹. El síndrome de Klinefelter es la manifestación congénita de HH más común y afecta 1 de cada 500 hombres, mientras que en el caso del Hh, la prevalencia está de 1/10.000 a 1/86.000 casos¹. Si se considera la deficiencia androgénica asociada a envejecimiento, la prevalencia de hipogonadismo se eleva significativamente³.

Fisiología

El hipotálamo, la hipófisis y los testículos forman un sistema integrado que es responsable de la secreción adecuada de las hormonas masculinas y la espermatogénesis. Los testículos requieren la estimulación por parte de la hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) que son secretadas en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH). El pulso generador de GnRH es el principal regulador de la pubertad y su producción comienza temprano en la vida fetal, cambiando los niveles de gonadotropina drásticamente en periodo fetal, infancia, pubertad y adultez. Mientras que la FSH actúa directamente sobre el epitelio germinal, la LH estimula la secreción de testosterona en las células de Leydig. Esta última, estimula la virilización, la producción espermática y realiza la retroalimentación hipotálamo/hipofisario para regular la secreción de GnRH¹.

En cuanto a la testosterona, solo 1 a 2% circula libre en sangre y el restante 98 a 99% está unido a la albumina en un 40 - 50% y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en un 50 - 60%. La testosterona libre y la unida a la albumina conforman la llamada testosterona biodisponible, la cual es medible a nivel sérico. Finalmente, la testosterona puede ejercer acción directamente en su receptor de andrógeno, o bien metabolizarse para formar dihidrotestosterona (DHT) (metabolito activo), convertirse en metabolitos con menor actividad biológica y/o producir estradiol (E2) (Figura 1, Tabla I)⁴⁻⁷.

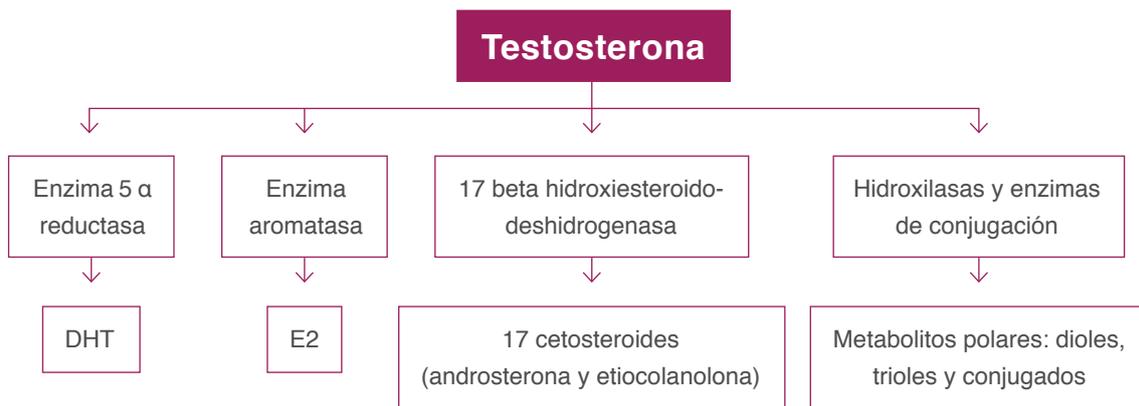


Figura 1
Metabolismo de la testosterona
Adaptada de referencia 6

En la fisiopatología del hipogonadismo, el déficit hormonal en los casos de Hh puede ser hipotalámico o hipofisario, parcial o total e incluir alteración en los niveles de LH y FSH o en solo una de ellas, y en algunos casos, estar asociado con alteraciones de otras hormonas hipofisarias. En las formas congénitas, en los casos leves puede haber falta del desarrollo puberal, y en los casos más graves, defectos en los genitales como criptorquidia, micropene o ambigüedad genital. En los HH, a partir de los 9 a 10 años de edad, la acción de los esteroides sexuales está reducida, y al no lograr la retroalimentación negativa hipofisaria, aumenta la producción de gonadotropinas pero sin lograr la normalización de la función gonadal⁸.

TABLA I. Órganos blanco de los andrógenos y sus efectos

Órganos	Efectos	Esteroides activo
Conducto de Wolf	Crecimiento y diferenciación	T5
Genitales externos	Masculinización y crecimiento	DHT
Seno urogenital	Masculinización y crecimiento	DHT

Hueso	Cierre de epífisis, efecto anabólico	T5
Laringe	Crecimiento y ensanchamiento de cuerdas vocales	T5/DHT
Piel	Producción de cebo, crecimiento de vello facial y corporal, reducción del crecimiento del cabello (alopecia androgénica)	DHT
Riñón	Producción de eritropoyetina	T5/DHT
Hígado	Inducción enzimática, influencia en la síntesis de proteínas	T5/DHT
Medula Ósea	Estimulación de eritropoyesis	T5/DHT
Músculo	Efecto anabólico	T5
Testículo	Estimulación y mantenimiento de espermatogénesis	DHT/E2
Próstata	Estimulación del crecimiento y función prostática	DHT/E2
Mama	Inhibición del crecimiento mamario	T5/DHT
Hipófisis	Retroalimentación negativa para secreción de gonadotropinas	T5/DHT
Hipotálamo	Retroalimentación negativa para secreción de GnRH	DHT
Cerebro	Efecto psicotrópico, deseo sexual	T5/DHT/E2

Adaptado de referencia 5

■ Clasificación

Como ha sido descrito anteriormente, todas las causas de hipogonadismo masculino se resumen en dos grandes grupos, el HH y el Hh. No obstante, otros tipos de hipogonadismo han sido reportados como resultado de una disminución de la sensibilidad o insensibilidad a la testosterona y sus metabolitos, o por reducción de la biodisponibilidad secundario a un incremento de la SHBG⁹. A continuación se describen detalladamente las distintas etiologías del hipogonadismo.

■ Hipogonadismo hipergonadotrópico (HH-primario)

Es la forma más frecuente de hipogonadismo en el hombre adulto. Esta caracterizado por disminución en la producción de testosterona y elevación de LH y FSH¹. Puede deberse a causas congénitas como anomalías cromosómicas, síndromes o mutaciones genéticas. También puede ser adquirido en la niñez o adolescencia por autoinmunidad o exposición a quimioterapia o radiación^{10,11}.

□ Causas congénitas

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente. El genotipo más común es 47XXY (75%) seguido de 46XY/47XXY (20%) y otras variantes (5%)¹². Las características clínicas distintivas son talla alta, hábito eunucoide, testículos firmes y pequeños y ginecomastia. La disgenesia de los túbulos seminíferos es una característica clásica y el espectro de la falla gonadal puede variar desde pubertad retrasada en la adolescencia, falta de adecuada progresión puberal o infertilidad en la adultez¹⁰.

Otras causas de HH congénito son mutaciones de la subunidad beta de las gonadotropinas o de sus receptores. En efecto, los varones con mutaciones de la subunidad beta de la FSH pueden tener pubertad normal o retrasada con azoospermia y los que tienen mutación de la subunidad beta de LH pueden cursar con pérdida total de la función gonadal. Otra etiología es el testículo evanescente, donde existen genitales externos masculinos normales que denotan una función testicular normal en vida fetal, pero luego los testículos se atrofian, por torsión testicular antenatal o trauma en el contenido escrotal in útero¹⁰.

La criptorquidia es la alteración genital más frecuentemente observada en el recién nacido, y se incluye como otra causa de hipogonadismo. La incidencia es de 2,2 a 3,8% en recién nacidos a término y de 0,7 a 1,3% después del primer año de vida. El daño testicular es frecuente en la criptorquidia y se plantean 3 mecanismos fisiopatológicos. El primero es una anomalía testicular primaria (gónada disgenética), el segundo es un estado de Hh transitorio por falla en el incremento de las gonadotropinas posterior al nacimiento, causando involución de células de Leydig, y el tercero es la elevación de la temperatura testicular que altera el desarrollo del testículo. En la adolescencia y en el adulto la mayoría de los testículos criptorquídicos presentan anomalía estructural¹³.

□ Causas adquiridas

El envejecimiento se encuentra como causa de hipogonadismo en un 4,1% y un 9,3% en las edades entre 40 a 49 años y 60 a 70 años, respectivamente. Otras de las causas asociadas a hipogonadismo son la castración quirúrgica, traumas, iatrogénicas, torsión bilateral, orquitis (virus de la parotiditis), exposición a agentes gonadotóxicos (quimioterapia y radioterapia) y autoinmunidad^{1,11,14}. En cuanto a los agentes gonadotóxicos, el efecto de la radiación en la función testicular es dependiente de la edad; cuando es pre-puberal se presenta más daño en células de Leydig que en los casos de pacientes en estado post-puberal. En la etapa puberal se ha encontrado que las células de Leydig son más resistentes a los daños de la radioterapia que las células germinales, y hay una progresión normal de la pubertad a pesar del deterioro severo de la espermatogénesis¹⁵. Las dosis acumulativas de agentes alquilantes también se correlacionan con una función alterada¹⁰.

Por otro lado, en el síndrome poliglandular autoinmune se puede presentar falla gonadal. Si esta ocurre, la tasa de presentación es más baja en hombres que

en mujeres. Se ha encontrado que la autoinmunidad en las células de Leydig es mediada por los anticuerpos P450 (específico de testículo) y en los casos de varones pre-puberales tratados con quimioterapia y en aquellos con anomalías de tracto urogenital como criptorquidia, torsión testicular e hipospadia, el anticuerpo observado es el anti-espermático¹⁰.

La orquitis autoinmune es definida como una agresión autoinmune donde existen anticuerpos específicos antiespermáticos (ASA) positivos, produciendo anomalías espermáticas e infertilidad. En estos casos no existe anomalía hipotálamo-hipofisaria y las hormonas gonadales pueden estar en rango normal. Existen dos tipos de orquitis, la primaria caracterizada por infertilidad y presencia de ASA en un 100% de los casos, sin la evidencia de una enfermedad sistémica, y la secundaria, caracterizada por vasculitis testicular en asociación con una enfermedad sistémica autoinmune (presencia de ASA en un 50% y 20% en lupus eritematosos sistémico y artritis reumatoide, respectivamente)¹⁶.

■ Hipogonadismo hipogonadotrópico (Hh-secundario)

Es una consecuencia de enfermedades que afectan la secreción de GnRH o LH/FSH, encontrándose disminuidas o ausentes¹. Puede ser atribuido de una variedad de defectos congénitos como mutaciones puntuales, síndromes genéticos y formas idiopáticas. La causa más frecuente es transitoria y se llama retardo constitucional del crecimiento y desarrollo¹⁰. Cada una de estas causas es brevemente discutida en esta revisión (Tabla II).

TABLA II. Etiología del hipogonadismo hipogonadotrópico	
Adquiridas	Congénitas
Hiperprolactinemia	Síndrome de Kallman
Lesiones hipofisarias	Síndrome de Prader Willi
Síndrome de Cushing	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Enfermedades crónicas o severas	Síndrome de Moebius
Radiación, trauma, cirugía hipofisaria	Otras mutaciones genéticas
Fármacos y drogas	Idiopático

Tomado de referencia 10

□ Causas congénitas

Se clasifican dependiendo de la presencia o no de alteración del sentido del olfato. La incidencia es de 1 - 10/100.000 nacidos vivos, con una relación para Hh

anósmico (síndrome de Kallman) de 2/3 y para Hh aislado con sentido del olfato normal (Hh idiopático) de 1/3 de los casos. En cuanto a esta última patología, los niveles bajos de gonadotropinas y hormonas sexuales se han observado en ausencia de anormalidades anatómicas del eje hipotálamo/hipófisis/gonadal y se plantea que la falla en la diferenciación o desarrollo de las neuronas de GnRH, son las causantes de la falta de secreción o secreción inadecuada (no pulsátil) de esta hormona¹. En otros casos, se presentan defectos en el receptor de GnRH¹⁰.

En cuanto al Hh anósmico (síndrome de Kallman), se produce por mutaciones del gen KAL-1 que conlleva a un desorden en la migración de las neuronas de GnRH y olfatorias. La falla de las neuronas de GnRH para migrar desde la placa olfatoria a su destino en el hipotálamo y en el lóbulo olfatorio, representa el defecto embriológico básico de este síndrome¹. Clínicamente puede presentar sinquinesia, agenesia de cuerpo calloso, trastorno visuoespacial, ptosis palpebral congénita, alteraciones auditivas, labio o paladar hendido, hipodontia, agenesia renal unilateral, alteraciones estructurales en dedos de manos o pies, obesidad y azoospermia¹⁷. Se han encontrado casos que dentro de una misma familia existen individuos con Hh aislado y otros con síndrome de Kallman¹⁰. Otro síndrome a mencionar es el síndrome de Laurence-Moon-Biedl, menos frecuente, autosómico recesivo y puede cursar con 5 síntomas principales: hipogonadismo, retinitis pigmentosa, polidactilia/sindactilia, obesidad y oligofrenia^{6,18}.

Mutaciones de receptores nucleares como el factor esteroideogénico-1 (SF-1), un regulador involucrado en la diferenciación sexual, esteroideogénesis y reproducción, puede conllevar a disgenesias testiculares y falla adrenal en genotipo masculino. Otro caso, es la mutación DAX-1 que típicamente presentan disfunción hipotalámico/hipofisaria, defectos en la espermatogénesis, insuficiencia adrenal de inicio temprano y subsecuente pubertad retrasada. Se ha planteado que la mutación de estos receptores nucleares puede llevar a hipogonadismo de múltiples formas^{10,19}. En el Hh congénito se pueden encontrar defectos en el gen Prop-1 (produce deficiencia hormonal hipofisarias), defectos del receptor de leptina (produce supresión del eje reproductivo) y otros síndromes como Prader-Willi (produce disfunción hipotalámica)¹⁰.

□ Causas adquiridas

Cualquier lesión significativa del sistema nervioso central puede resultar en Hh adquirido¹⁰. Algunas de las condiciones que producen esta patología son: dro-

gas, fármacos (esteroides sexuales, análogos de GnRH, corticosteroides, opioides) enfermedades infiltrativas e infecciosas hipofisarias, tumores hipofisarios (13% pueden tener anomalías en la secreción de gonadotropinas antes de inicio de la terapia), hiperprolactinemia, panhipopituitarismo, traumatismo encefálico (se puede encontrar en el 90 a 95% de los pacientes con historia de trauma cerebral), radiación hipofisaria cerebral, ejercicio extremo, abuso de alcohol y enfermedades sistémicas (hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, enteropatías, cirrosis hepática, enfermedad renal, diabetes, drepanocitosis, enfermedad tiroidea, hipercortisolismo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis, distrofia miotónica de Steiner, epilepsia)^{1,10,18}.

■ Diagnóstico

Es importante realizar una anamnesis completa que incluya: inicio de síntomas, antecedentes personales (fracturas, cirugía testicular o selar, fármacos), antecedentes familiares (padre con pubertad retrasada, antecedentes de hipogonadismo familiar) e historia sexual (frecuencia de coito, deseo sexual, erecciones matutinas espontáneas)²⁰.

Al examen físico evaluar: índice de masa corporal, presión arterial, proporciones corporales (hábito eunucoide), ginecomastia, virilización, estadio de pubertad según Tanner, posición de meato uretral (hipospadia, epispadia), pliegues y pigmentación del escroto, tamaño y consistencia testicular (tumores, hidrocele, varicocele, espermatocele) y evaluación prostática²⁰. En la Tabla III se resumen algunas de las manifestaciones sugestivas de hipogonadismo.

TABLA III. Signos y síntomas de hipogonadismo	
Signos	Síntomas
Ausencia o incompleto desarrollo de caracteres sexuales secundarios	Disminución del deseo sexual
Pérdida de vello corporal (axilar y púbico)	Disfunción eréctil
Disminución del volumen testicular (menor de 5 mL), micropene, criptorquidia	Disminución de masa muscular, debilidad muscular
Anemia leve normocítica normocrómica	Vitalidad disminuida
Adiposidad incrementada con patrón ginecoide (aumento del índice de masa corporal)	Cefalea, desordenes visuales, anosmia
Ginecomastia	Depresión

Tomado de referencia 21

Otras condiciones en las cuales se debe sospechar hipogonadismo son: masa ósea baja (fractura de bajo impacto, osteoporosis), disminución de la frecuencia del rasurado, enfermedades de la región selar, uso de fármacos (opioide, glucocorticoides), pérdida de peso asociada a VIH, enfermedad renal crónica estadio V, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a severa, infertilidad y síndromes metabólicos (diabetes y obesidad)^{22,23}.

■ Laboratorio

El diagnóstico de hipogonadismo se basa en niveles de testosterona total menor de 300 ng/dL por lo menos en dos oportunidades, con al menos 1 signo o síntoma clínico previamente mencionado¹⁴. Si los valores de testosterona total son normales o se encuentran en el límite inferior de lo normal, se deberá realizar SHBG y testosterona libre. Es importante a su vez solicitar concentraciones séricas de LH, FSH y prolactina para evaluar la indemnidad hipofisaria (Tabla IV). Bajos niveles de gonadotropinas más niveles bajos de testosterona son indicativos de Hh y en el caso de encontrar altos niveles de gonadotropinas y niveles bajos de testosterona son indicativos de HH²⁴. Se deben incluir otros exámenes de laboratorio para descartar enfermedades sistémicas (hematología completa, función tiroidea, renal y hepática).

TABLA IV. Rango de normalidad de hormonas

Hormonas	Rango de referencia
Testosterona total	3,5 - 8,5 ng/mL
	350 - 850 ng/dL
	12 - 30 nmol/L
Testosterona libre	5 - 9 ng/dL*
	60 - 312 pg/mL
	174 - 900 pmol/L
SHBG	30 - 70 nmol/L
LH	2 - 10 UI/L
FSH	1 - 7 UI/L
Prolactina	< 20 ng/ml

Adaptado de referencia 20

** Tomado de referencia 22*

■ Pruebas complementarias

Dentro de las pruebas que apoyan al diagnóstico y manejo de hipogonadismo se incluyen: **ecosonograma testicular** en paciente con hallazgos de masas testiculares o escrotales y para evaluar tamaño testicular; **evaluación genética**

(**cariotipo**) en pacientes con HH mas desarrollo puberal inapropiado y ginecomastia, donde se sospeche un síndrome de Klinefelter; **densitometría ósea** para evaluación del riesgo o presencia de masa ósea baja secundario a déficit de hormonas sexuales; **biopsia testicular** solo en azoospermia secundaria a anomalías de los vasos o de las células germinales y/o obstrucciones que presente FSH normal y volumen testicular normal; **estudios imagenológicos (RMN silla turca)** para evaluar estructura hipofisaria en caso de Hh no atribuible claramente a una causa específica, cuando existen niveles de testosterona total ≤ 150 ng/dL y/o hiperprolactinemia no explicada; **espermograma** para estudio de fertilidad (diagnóstico de azoospermia); **anticuerpos antiespermáticos** como parte del estudio inmunológico²⁴.

■ Pruebas dinámicas

Prueba de gonadotropina coriónica humana (HCG): es una prueba de función testicular que se utiliza para diferenciar entre criptorquidia y anorquia en caso de que se sospeche de HH. Se determina testosterona basal, se administra HCG en forma intramuscular (500 UI en menores de 2 años, 1000 UI en niños de 2 a 4 años, 1500 UI hasta los 12 años, 2500 UI en edad puberal y 5000 UI en adultos), y luego de 48 a 72 horas se toma una segunda muestra. La interpretación en los lactantes es que la testosterona total debe aumentar 2 a 10 e incluso 20 veces el valor basal, en la niñez debe aumentar 5 a 10 veces, en la pubertad 2 a 3 veces y en los adultos aumentar 1,5 a 2 veces el valor basal, confirmando la presencia de tejido testicular^{20,25-27}.

Prueba de estímulo con GnRH: se administra un bolo endovenoso de 100 μ g de GnRH en el adulto y se mide LH y FSH basal y a los 30, 45 y 60 minutos. La respuesta normal es la elevación de LH 3 a 6 veces del valor basal y un 20 a 50% del valor de FSH. Según el grado de insuficiencia testicular primaria se encontrará niveles más elevados de los esperados de LH y FSH. En los casos de individuos con enfermedad hipofisaria y/o hipotalámica, pueden tener una respuesta normal o reducida de dichos valores, no obstante, esta prueba es insuficiente para distinguir entre una y otra²⁴.

Prueba de estimulación con clomifeno: la base para el uso de este fármaco es que actúa interrumpiendo la retroalimentación negativa de las hormonas sexuales y estimula la liberación de gonadotropinas de la hipófisis. Se administra 100 mg de acetato de clomifeno en forma oral por 5 a 7 días. Se mide LH y FSH

basal y entre el 5° y 7° día; si incrementa el nivel de LH 2 veces el valor basal y el nivel de FSH en un 20 a 50%, es indicativo de función hipotalámica e hipofisaria normal²⁴.

■ Tratamiento

La terapia de reemplazo con testosterona es la opción principal del tratamiento para hipogonadismo masculino²⁸. Idealmente la terapia debería proveer niveles fisiológicos de testosterona¹⁴ y luego de la pubertad, no hay límite de edad para iniciar su aplicación. La testosterona corrige el cuadro clínico entre 1 a 2 meses de iniciada, y la restitución total puede necesitar más tiempo³. A continuación, se muestran los fármacos empleados para la restitución hormonal (Tabla V)^{22,29-31}.

TABLA V. Tratamiento del hipogonadismo masculino				
Fármaco	Presentación	Dosis	Vida media	Duración del efecto
Enantato de Testosterona	Ampolla de 250 mg/mL	250 mg IM cada 3 semanas***	4,5 días	12 - 14 Días
Undecanoato de Testosterona	Ampolla de 1000 mg/4mL o Cápsulas de 40 mg	1 ampolla IM trimestral* o vía oral 160 - 240 mg diarios divididos en 3 - 4 dosis diarias **	Ampolla (55 días) Cápsula (1,6 horas)	Ampolla (90 días) Cápsula (3 a 4 horas)
Gel de Testosterona 1%**	Sobres de 50 mg	50 - 100 mg diario	1 día	1 día
Parches transdérmicos de Testosterona	Parches de 5 mg	1 ó 2 parches cada 24 horas	1 día	1 día

Adaptado de referencia 22

** Tomado de referencia 29*

*** Tomado de referencia 31*

**** Tomado de referencia 30*

■ Metas en la terapia de reemplazo con testosterona

Las metas establecidas en el tratamiento de la testosterona son^{22,24}:

- Testosterona total en valores entre 400 y 700 ng/dL.
- Mejoría de signos y síntomas.
- Producir y mantener virilización.
- Optimizar densidad ósea y prevenir osteoporosis.
- Restaurar fertilidad en caso de Hh.

■ Precauciones y efectos adversos en la terapia de reemplazo con testosterona

Previo al inicio del tratamiento con testosterona se debe evaluar hematocrito basal, a los 3 meses y luego anual. Si el hematocrito es $> 54\%$, se debe detener la terapia hasta que éste disminuya a un nivel de seguridad. Luego reiniciar la terapia con una menor dosis. En caso de presentar cualquiera de las siguientes situaciones: elevación de antígeno prostático específico (PSA) $> 1,4$ ng/mL en cualquier momento, en un periodo de 12 meses, una velocidad de aumento del PSA $> 0,4$ ng/mL/año (utilizar el PSA medido al 6° mes de iniciada la testosterona como referencia), detección de anormalidad prostática al tacto rectal o un índice AUA/IPSS (American Urological Association symptom score/International Prostate Symptom Score) > 19 , se debe solicitar evaluación por urología. Es importante a su vez, no solo evaluar hematocrito y próstata, sino también evaluar otros posibles efectos adversos de la testosterona, los cuales se resumen en la Tabla VI²².

TABLA VI. Efectos adversos de la testosterona exógena

Eritrocitosis
Acné y piel grasa
Crecimiento de cáncer de próstata metastásico
Reducción de la producción de espermatozoides y de la fertilidad
Ginecomastia
Alopecia androgénica
Crecimiento de cáncer de mama
Inducción o empeoramiento de la apnea obstructiva del sueño
Fluctuación en el estado de ánimo o la libido
Reacciones de la piel en el sitio de aplicación y dolor en el sitio de la inyección
Episodios de tos posterior a la inyección
Riesgo potencial para la transferencia de la testosterona a otra persona que está en estrecho contacto (Gel transdérmico)
Irritación de la piel (Gel transdérmico)
Alteraciones en el gusto e irritación de las encías (testosterona vía oral)
Infección, expulsión de pellet
Efectos sobre el hígado y colesterol (testosterona vía oral)

Adaptado de referencia 22

Las recomendaciones para la monitorización de la terapia de reemplazo con testosterona son³¹:

Inicio:

- Evaluar próstata con examen físico y determinación de PSA sobre todo en

hombres > 45 años de edad.

- Determinar testosterona sérica.
- Determinar el hematocrito, las transaminasas y la bilirrubina.
- Evaluar densidad mineral ósea.

Cada 3 meses en el primer año de inicio de tratamiento:

- Niveles de testosterona a los 3 meses del inicio del tratamiento:
 - Enantato de testosterona intramuscular: medir a mitad del intervalo entre una inyección y otra.
 - Undecanoato de testosterona intramuscular: medir justo antes de cada inyección.
 - Parches: medir a las 3 a 12 horas posterior a su aplicación.
 - Tabletas orales: medir inmediatamente previa aplicación o posterior a la misma.
 - Gel: después de 1 semana de uso, medir en cualquier momento.
- Revisión prostática y determinación de PSA.
- Determinar hematocrito.
- Determinar efectos adversos de la testosterona.

Anual:

- Revisión prostática y del hematocrito.
- Evaluar efectos adversos de testosterona.

Cada 2 años:

- Revisión de la densidad mineral ósea.

La testosterona esta contraindicada en cáncer de próstata o mamas, nódulos o induración prostática palpable, antígeno prostático mayor de 4 ng/mL, hematocrito mayor de 50%, apnea obstructiva del sueño severa y no controlada, síntomas severos de obstrucción del tracto urinario bajo, insuficiencia cardíaca mal controlada. En la Tabla VII se resumen éstas contraindicaciones según el riesgo²².

TABLA VII. Contraindicaciones relativas o absolutas del uso de testosterona exógena.

Alto riesgo

Cáncer de próstata metastásico.

Cáncer de mama.

Moderado riesgo

Nódulo o induración prostática no evaluada con PSA* > 4 ng/mL (> 3 ng/mL en individuos con alto riesgo de cáncer de próstata, como afroamericanos o familiares de primer grado con cáncer de próstata).

Hematocrito > 50%.

Síntomas graves del tracto urinario inferior asociadas con hipertrofia prostática benigna como se indica por AUA/IPSS** > 19.

Insuficiencia cardíaca congestiva mal controlada o no controlada.

Adaptado de referencia 22

**Antígeno prostático específico*

*** American Urological Association symptom score/International Prostate Symptom Score*

■ Terapia de reemplazo con testosterona y riesgo cardiovascular

Si bien múltiples estudios sugieren que los niveles de testosterona normales juegan un papel importante en el mantenimiento de la salud cardiovascular, como se ha demostrado en algunos casos con la terapia de reemplazo de testosterona en hipogonadismo, que reportan mejoría de la isquemia miocárdica, la capacidad de ejercicio, la longitud de segmento QTc, la diabetes y la obesidad³², otros estudios comentan que el hallazgo de aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con dicha terapia ha sido destacado en los últimos años. En el año 2010 un pequeño ensayo aleatorio con gel de testosterona en hombres mayores de 65 años de edad, fue suspendido, debido a un exceso de una variedad de eventos cardiovasculares^{33,34}. Otro estudio en el 2014 encontró que una vez iniciada la terapia con testosterona en los primeros 90 días, el riesgo de eventos coronarios era 2 a 3 veces mayor, demostrando que los hombres jóvenes que tienen antecedentes de enfermedad coronaria tenían un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares. El riesgo relativo (RR) para hombres menores de 65 años fue de 1,17 (0,84 - 1,63) y en hombres mayores de 65 años de edad fue de 2,19 (1,27 - 3,77)³³.

En la actualidad, una revisión sistemática no encontró estudios aleatorizados, ni controlados con placebo sobre los efectos de la terapia con testosterona sobre enfermedad cardiovascular en jóvenes hipogonádicos²¹ y se necesitan más estudios con poder estadístico para aclarar si la intervención hormonal reduciría la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en hombres de mediana y avanzada edad^{35,36}. La Sociedad Americana de Endocrinología en su guía de manejo, no recomienda el tratamiento de pacientes con enfermedades cardíacas para mejorar la supervivencia³³. Por lo tanto, se sugiere que previo inicio del tratamiento de terapia de reemplazo con testosterona independientemente de la edad, debería realizarse una evaluación cardiovascular.

Referencias bibliográficas

1. Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism Revisited. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(Suppl 1):81-88.
2. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, Mcwhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60:762-769.
3. Knoblovits P, Levalle O, Nagelberg A, Pacenza N, Rodríguez M. Segundo Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas Área Hipogonadismo masculino. *RAEM* 2007; 44:133-145.
4. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010; 64:682-696.
5. Jockenhövel F, Schubert M. Anatomy and physiology of the testi. En: Jockenhövel F, Schubert M. *Male Hypogonadism*. 3rd edition. Bremen: UNI-MED Verlag AG Science 2009:11-31.
6. Becher E, Torres L, Gliana S. Consenso Latinoamericano sobre DAEM. Primera edición. Sao Paulo: Planmark 2013.
7. Pantalone KM, Faiman C. Male hypogonadism: More than just a low testosterone. *Cleve Clinic J Med* 2012; 79:717-725.
8. Rodríguez F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En: Argente A, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Segunda Edición. Ediciones Doyma. Barcelona 2000:883-911.
9. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012;14:251-259.
10. Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58:1181-1200.
11. Martul P. Hipogonadismo: diagnóstico y tratamiento. *An Esp Pediatr* 2000;52:59-62.
12. Jubiz W, Cruz E. Hipogonadismo masculino: Causas, genética, diagnóstico y tratamiento. *Colomb Med* 2007;38:84-91.
13. Gómez-Pérez R. Criptorquidia: Importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:14-17.
14. Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1:297-301.
15. Wallace WH, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Child* 2003;88:493-496.
16. Silva CA, Cocuzza M, Carvalhod JF, Bonfá E. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:431-434.
17. Gutiérrez-Amavizca BE, Figuera LE, Orozco-Castellanos R. Síndrome de Kallmann. Aspectos genéticos y variantes fenotípicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:157-161.
18. Jockenhövel F, Schubert M. Hypogonadism in men. En: Jockenhövel F, Schubert M. *Male Hypogonadism*. 3rd edition. Bremen: UNI-MED Verlag AG Science 2009:33-81.
19. Jadhav U, Harris RM, Jameson JL. Hypogonadotropic hypogonadism in subjects with DAX1 mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2011;346:65-73.
20. Jockenhövel F, Schubert M. Diagnostic work-up of hypogonadism. En: Jockenhövel F, Schubert M. *Male Hypogonadism*. 3rd edition. Bremen: UNI-MED Verlag AG Science 2009:83-91.
21. Devoto E, Aravena L. Hipogonadismo asociado a la senilidad en el varón (climaterio masculino-andropausia-adam). *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:392-398.
22. Bhasin S, Cunningham G, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM, Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-2559.

23. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):s1-266.
24. Petak SM, Nankin HR, Spak RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract* 2002;8:440-456.
25. Lechuga Campoy JL, Lechuga Sanc AM. Criptoquidia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:34-43.
26. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F. Pruebas funcionales en endocrinología pediátrica y de la adolescencia. En: Argente A, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Segunda Edición. Ediciones Doyma. Barcelona 2000:1425.
27. Degros V, Cortet-Rudelli C, Soudan B, Dewailly D. The human chorionic gonadotropin test is more powerful than the gonadotropin-releasing hormone agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. *Eur J Endocrinol* 2003;149:23-29.
28. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol* 2012;2012:625434.
29. Jockenhövel F, Schubert M. Androgen treatment options. En: Jockenhövel F, Schubert M. *Male Hypogonadism*. 3rd edition. Bremen: UNI-MED Verlag AG Science 2009:93-119.
30. Yassin AA, Haffejee M. Testosterone depot injection in male hypogonadism: a critical appraisal. *Clin Interv Aging* 2007;2:577-590.
31. Becerra Fernández A, Acosta LE. Documento básico de consenso sobre el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío. *Endocrinol Nutr* 2008;55:5-28.
32. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000272.
33. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014;9:e85805.
34. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ullor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Micek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore L, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363:109-122.
35. Yeap BB. Sex steroids and cardiovascular disease. *Asian J Androl* 2014;16:239-247.
36. Chan I, Fui MN, Zajac JD, Grossmann M. Assessment and management of male androgen disorders: an update. *Aust Fam Physician* 2014;43:277-282.



UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES
VENEZUELA



IAHULA