

ENDOCRINOLOGIA CLINICA

GUIA DE ESTUDIO Curso Prácticas Clínicas Tutoriadas III

EDITORES:

Nelson Wohlk (Oriente)
Paula Rojas (Norte)
Miguel Domínguez (Occidente)
Fernando Munizaga (Centro)
Teresa Pierret (Sur)



Escuela de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

2008

CONTENIDOS

ACROMEGALIA

HIPERPROLACTINEMIA Y PROLACTINOMA

HIPOPITUITARISMO

TUMORES DE HIPOFISIS NO FUNCIONANTES

DIABETES INSÍPIDA

SECRECIÓN INADECUADA DE ADH

HIPOTIROIDISMO

HIPERTIROIDISMO

BOCIO Y NODULO TIROIDEO

CÁNCER DE TIROIDES

TRASTORNOS DEL CALCIO

ENFERMEDAD OSEA METABÓLICA

OSTEOPOROSIS

CLIMATERIO

HIPOGONADISMO

HIPERANDROGENISMO

SÍNDROME DE CUSHING

TERAPIA CORTICOESTEROIDAL

INSUFICIENCIA ADRENAL

HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINO

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

CARCINOIDE

BIBLIOGRAFÍA

INDICE

CONTENIDOS	2
ACROMEGALIA.....	4
HIPERPROLACTINEMIA Y PROLACTINOMAS	8
HIPERPROLACTINEMIA.....	8
DEFINICIÓN.....	8
PROLACTINOMAS:	9
DEFINICIÓN.....	9
HIPOFISITARISMO	11
TUMORES HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES.....	14
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL.....	16
DIABETES INSÍPIDA NEFROGENICA.....	16
EXCESO DE ADH: SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)	19
HIPOTIROIDISMO	21
HIPERTIROIDISMO	24
ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR.....	29
CÁNCER DEL TIROIDES	33
HIPERCALCEMIA.....	37
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.....	38
HIPOCALCEMIA.....	39
ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS.....	41
OSTEOPOROSIS.....	45
MENOPAUSIA Y CLIMATERIO	49
TERAPIA HORMONAL (DE REEMPLAZO)	56
HIPOGONADISMO.....	59
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO	59
HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO	61
<i>TRASTORNOS EN EL HOMBRE</i>	62
HIPERANDROGENISMO FEMENINO.....	63
<i>Hirsutismo</i>	64
<i>Acné</i>	65
<i>Alopecia androgénica</i>	65
<i>Causas de hiperandrogenismo</i>	65
<i>Manejo de la anovulación crónica</i>	69
SÍNDROME DE CUSHING	71
TERAPIA CORTICOIDAL	74
SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA CORTICOIDAL.....	75
INSUFICIENCIA CORTICO-SUPRARENAL.....	77
INSUFICIENCIA SUPRARENAL AGUDA (CRISIS SR).....	78
HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINO	79
HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.....	79
FEOCROMOCITOMA.....	80
NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES.....	82
<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE NEM tipo 1 (Tabla 1)</i>	82
TUMOR CARCINOIDE.....	85
<i>SÍNDROME CARCINOIDE</i>	85
<i>PACIENTES CON TUMORES METASTÁSICOS Y SÍNDROME DE CARCINOIDE</i>	88
BIBLIOGRAFÍA DEL CURSO	88

ACROMEGALIA

Drs. Carmen Carrasco y Nelson Wohlk
Campus Oriente

DEFINICION

Síndrome producido por la producción excesiva crónica de hormona de crecimiento (GH). En un 95 % de los casos se debe a la presencia de un tumor hipofisiario que histológicamente corresponde a un adenoma. En condiciones normales, los somatotropos secretan GH en forma pulsátil bajo el control estimulador de la hormona liberadora de GH (GHRH) y el efecto supresor de la somatostatina. La GH estimula la producción hepática de IGF-I (somatomedina C) y tanto éste como GH ejercen los efectos somáticos.

Incidencia: 3 a 4 /1.000.000/año

Edad de presentación: 40-45 años

PRESENTACION CLINICA

La GH, en forma directa o mediante la acción de la IGF-I al ser secretada en cantidades excesivas, produce una serie de cambios tanto somáticos como metabólicos, que son insidiosos en su presentación, lo que lleva a que el diagnóstico de la enfermedad se haga en promedio 10 o 12 años después del inicio. Además de los cambios somáticos propios de la enfermedad, es frecuente encontrar síntomas compresivos por el tamaño del tumor, que en un 75% de los casos es un macroadenoma (mayor de 10mm).

Se producen por el crecimiento de prácticamente todos los tejidos, secundario a la acción trófica de GH e IGF-I.

1) EFECTOS SOMATICOS

a) OSTEOMUSCULAR

Existe un aumento del tamaño óseo, SIN crecimiento en talla, acompañado de aumento de grosor de la piel y tejido subcutáneo. Estos cambios se manifiestan como aumento de tamaño de manos y pies que se traduce clínicamente en aumento en el número de calzado, dificultad en usar anillos antiguos y sensación de rigidez. Los rasgos faciales se tornan toscos, observándose engrosamiento especialmente notable a nivel nasal, mandibular (macrognatia) con diastasis de piezas dentales y prominencia de huesos frontales. Por la lenta evolución clínica ni el paciente ni los familiares suelen notar estos cambios y el diagnóstico lo sospecha un médico que evalúa al paciente por otra causa. Resulta de gran utilidad solicitar al paciente fotografías antiguas para documentar si realmente existen cambios faciales.

El aumento de tejido conectivo y cartilaginoso, asociado a una sobrecarga articular mecánica, producen artropatía, que se manifiesta por artralgias a distintos niveles. El aumento de volumen de partes blandas puede producir síntomas de atrapamiento neurológico como Síndrome del túnel carpiano. El aumento de partes blandas es rápidamente reversible con el tratamiento, no así los cambios óseos que persisten de por vida

2) CARDIOVASCULAR

En el curso de la enfermedad aparece hipertensión arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo y miocardiopatía hipertrófica con sus conocidas complicaciones (arritmias, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo)

3) PIEL

Se produce hiperhidrosis de mal olor que es un síntoma muy precoz y antecede a los cambios acrales típicos. La piel es gruesa al tacto y se observa aumento del crecimiento del pelo que en un porcentaje de mujeres se manifiesta como hirsutismo.

4) TEJIDOS BLANDOS

El estímulo generalizado de crecimiento provoca aumento de tamaño de la lengua (macroglia), aumento de tejido faríngeo y retrofaríngeo que determina la aparición de voz ronca y la presencia frecuente de apnea de sueño obstructiva. Se debe buscar en forma cuidadosa la presencia

de síntomas de apnea (ronquido, cefalea matinal, HTA). Se observa aumento de tamaño generalizado de las vísceras con aparición de bocio difuso o multinodular, cardiomegalia, hepatomegalia, aumento del tamaño renal, etc.

Además de los síntomas y signos descritos, existe fatiga y debilidad casi siempre presentes, de causa multifactorial.

5) OTROS

a) TUMORES

Los pacientes acromegálicos tienen una mayor tendencia a presentar tumores benignos (miomas uterinos y pólipos intestinales) y malignos, especialmente digestivos (cáncer de colon). La mayor incidencia de cáncer da cuenta en parte de la mortalidad de esta enfermedad. Resulta de suma importancia el interrogatorio cuidadoso acerca de síntomas digestivos y solicitar exámenes pertinentes para detectar las neoplasias en forma precoz.

b) COMPRESION

Dado que un 75 % de los acromegálicos son portadores de un macroadenoma (>10mm), el tumor puede provocar compresión de estructuras vecinas produciendo síntomas endocrinos o no endocrinos:

-Compresión de otras zonas de la hipófisis: grados variables de hipopituitarismo que se manifestaran como síntomas de déficit tiroideo o adrenal y en el caso del hipogonadismo existirá disminución de libido, infertilidad, amenorrea u oligomenorrea y signos periféricos de déficit de testosterona o estrógenos según el caso

-Compresión del tallo hipotalámico: se produce hiperprolactinemia que se manifestara por hipogonadismo y en algunos casos galactorrea

-Compresión de estructuras vecinas: fundamentalmente se produce cefalea y las alteraciones propias de la compresión del quiasma óptico (hemianopsia bitemporal, disminución de agudeza visual, amaurosis)

Además de los cambios somáticos y los síntomas y signos de compresión, existen alteraciones metabólicas secundarias al exceso de GH: lipogénesis, antagonismo de la acción de la insulina, retención de nitrógeno y fosfato.

CAUSAS

Más del 95% de las acromegalias son producidas por adenomas somatotrópicos, sin embargo una pequeña proporción es producida por tumores extra hipofisarios productores de GHRH (tumores pancreáticos, carcinoide, tumores pulmonares) o tumores neuroendocrinos productores de GH. Por otra parte, los tumores somatotrópicos son generalmente esporádicos, sin embargo en raras ocasiones forman parte de síndromes familiares como la neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM-I), acromegalia familiar o Mc Cune Albright. Dado que de ellos lo más frecuente es la NEM-I, se sugiere solicitar calcemia a todo paciente con acromegalia al momento del diagnóstico. De encontrarse elevada, DEBE SOSPECHARSE UNA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.

LABORATORIO GENERAL

Glicemia elevada, con diabetes en un 25% de los casos

Hipertrigliceridemia

Hipercalcemia

Hiperfosfemia

Hiperprolactinemia (30%)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es bioquímico y exige confirmar la producción autónoma (no supresible) de GH.

Si GH basal es < 1.0 ng/ml (< 1µg/l) e IGF-I está dentro del rango normal para edad y sexo, se excluye el diagnóstico de acromegalia sin necesidad de recurrir a otro estudio.

Si cualquiera de estos dos criterios no se cumple, realizar un test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) con 75 g. y medición de GH cada 30 min por 2 horas (solicitarlo como TTGO para GH).

Durante ese período, la GH debe suprimir a < 1 ng/ml para excluir el diagnóstico y no se requieren valores específicos de glicemia para validar la interpretación del test ni medición de IGF-I simultánea.

En base a lo anterior, el diagnóstico de acromegalia se confirma con: GH > 1 ng/ml durante TTGO con o sin IGF-I elevado sobre los valores normados según edad y sexo.

La IGF-I, da cuenta del efecto periférico de GH, con niveles estables durante el día. El resultado de la IGF-I debe ser siempre interpretado de acuerdo a los rangos normales del laboratorio donde se realiza y de acuerdo a la edad del paciente, ya que normalmente va disminuyendo con la edad. Si no se cuenta con rangos normales de resultado para cada edad otorgados por el laboratorio que realiza la medición, el resultado no es válido.

Una vez documentada la presencia de una acromegalia, el paso siguiente es realizar un estudio radiológico con el objetivo de confirmar el origen hipofisiario y establecer las características morfológicas del tumor. Con este objeto se realiza una resonancia nuclear magnética de la hipófisis que mostrara el tamaño del tumor y su relación con las estructuras vecinas. Si no se dispone de este examen, se puede realizar una tomografía computada de silla turca con y sin contraste, teniendo claro que su sensibilidad para la detección y su capacidad de discriminación es inferior a la resonancia. La radiografía de silla turca, no juega ningún rol en la actualidad. Debe además evaluarse la indemnidad de todos los ejes hipofisarios para determinar si existe compromiso de alguno de ellos. Cuando se documenta un macroadenoma, se debe realizar una evaluación oftalmológica que incluya campimetría para determinar el grado de compromiso quiasmático. Ante la confirmación bioquímica de acromegalia sin tumor visible a la RNM selar o con imagen sugerente de hiperplasia, descartar tumor productor de GHRH (se puede solicitar su medición a la Clínica Mayo) y/o buscar tumor mediante TAC helicoidal de tórax y abdomen realizados en centros con experiencia en dichas técnicas.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son lograr una GH suprimida poscarga de glucosa y niveles basales de IGF-I normales, extirpar el tumor, evitar su recidiva, y eliminar la morbimortalidad asociada a la acromegalia.

El tratamiento de elección es la resección tumoral por vía transesfenoidal la que resulta exitosa en centros internacionales, en un 90% de los microadenomas y en alrededor de un 50 % de los macroadenomas. Esta cirugía, en manos de un neurocirujano experimentado tiene bajo riesgo y sus complicaciones son:

- Déficit de una o más hormonas hipofisarias 20%
- Diabetes insípida 2%
- Fístula de líquido cefalorraquídeo 1-2%
- Meningitis 1-2%

En aquellos pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía o en los cuales esta no ha logrado el control de la enfermedad, existen otras alternativas terapéuticas:

-Análogos de somatostatina: se unen a los receptores de somatostatina hipofisarios, inhibiendo la actividad de los somatotropos, además inhiben el ciclo celular, lo que determina una disminución del tamaño tumoral. La disminución del tamaño del tumor se observa en un 50% de los casos y en un 70% hay alivio de la sintomatología. Los análogos de somatostatina son de muy alto costo y tienen como efectos colaterales la aparición de síntomas digestivos y litiasis biliar.

-Dopaminérgicos: la bromocriptina en dosis altas logra la normalización de los niveles de IGF-I en no más de un 10-15% de los casos, para la cabergolina se describe una efectividad mayor que alcanzaría al 30%.

- Una nueva droga que ha surgido en los últimos años, consiste en administrar pegvisomant (Somavert), un antagonista de la hormona de crecimiento que ocupa sus receptores e impide su acción. Esta forma, que ha sido desarrollada, no está disponible en Chile y su costo es superior al de los análogos de somatostatina. La indicación de esta droga sería para pacientes que normalizan GH pero mantienen niveles elevados de IGF-I.

-Radioterapia: Esta modalidad de tratamiento es útil pero solo en el largo plazo ya que en general no se observa normalización de los parámetros de actividad antes de 10 o 20 años.

CRITERIOS DE CURACIÓN

Nadir de GH en el TTGO < 1ng/ml e IGF-I en rango normal para edad y sexo a los 3 meses postoperatoria.

EVALUACIÓN POST OPERATORIA

PRE ALTA: GH a las 48 horas para contar con un “basal” post operatorio (optativo).
La necesidad de reintervención precoz estará definida en base al tamaño del tumor residual.
En caso de macroadenoma con hipopituitarismo preoperatorio, los pacientes recibirán terapia de sustitución hormonal con cortisol 20 mg (AM) - 10 mg (PM) y levotiroxina 100 ug/día.
A LAS 10- 12 SEMANAS EVALUACIÓN POR ENDOCRINOLOGO:
IGF-I basal y TTGO para GH.

EVALUACIÓN DEL RESTO DE LOS EJES: cortisol basal sin dosis vespertina de cortisol del día previo a la toma de muestra (si es 3-15 realizar test de ACTH), T4 libre/TSH, prolactina, FSH/estradiol (mujeres) o testosterona/ LH (hombres).

RNM selar.

Evaluación neurooftalmológica.

A los 3- 6 meses: reintervención en caso de tumor evidente a la RNM selar y persistencia bioquímica de la enfermedad (ver criterios de curación). Planificación de Radioterapia (en caso de persistencia bioquímica de la enfermedad y RNM con ausencia de recidiva imagenológica).

En caso de macrotumores o fracaso quirúrgico evaluar uso de octreotide pre operatorio o como tratamiento médico complementario.

PRONOSTICO

Los pacientes acromegálicos tienen una mortalidad 2 a 3 veces mayor que la población normal, dada principalmente por aumento de muertes cardiovasculares y asociadas a cáncer. Si el tratamiento de la enfermedad es efectivo y se logran alcanzar los criterios actuales de curación (GH< 1ng/ml con TTGO e IGF-I normal), la mortalidad se asemeja a la de la población normal. Resulta de suma importancia el cuidado de los pacientes con enfermedad activa (no tratados o con fracaso terapéutico).

Debe hacerse especial énfasis en el manejo adecuado de la hipertensión arterial y la miocardiopatía, control de la diabetes o resistencia a insulina, manejo de la dislipidemia, evaluación y tratamiento de la apnea de sueño y estar atento a la eventual aparición de neoplasias.

CRITERIOS DE DERIVACION A ENDOCRINOLOGO

- Paciente con sospecha clínica e IGF-I elevada para la edad
- Paciente con fuerte sospecha clínica aunque la IGF-I sea normal

*Nunca se deben efectuar exámenes de imágenes ANTES de demostrar que existe hiperfunción.

HIPERPROLACTINEMIA Y PROLACTINOMAS

Dr. Sergio Brantes, Jesús Véliz, Nelson Wohlk
Campus Oriente

HIPERPROLACTINEMIA DEFINICIÓN

Los niveles normales de prolactina son < 20-25 ng/ml y se elevan hasta 10 veces durante el embarazo y lactancia, también se ven aumentados después del ejercicio, por estimulación de la pared torácica y stress pero en estos casos no exceden los 40 ng/ml.

La prolactina es una hormona producida por células lactotropas de la adenohipófisis. Puede circular como monómero libre en el plasma o bien formando polímeros, situación poco frecuente que se conoce como macroprolactinemia. Esta forma hormonal no suele ser activa porque su aumentada conformación espacial interfiere con su efecto biológico, pero es necesario conocerla porque evita estudios innecesarios.

La hiperprolactinemia obedece a múltiples causas, las cuales se describen en la tabla, siendo las más importantes las que a continuación se señalan:

- 1) Hipotalámicas (craneofaringeoma y enfermedades granulomatosas) y daño del tallo por sección o compresión
- 2) Hipofisiarias: prolactinoma, acromegalia
- 3) Endocrinas: embarazo, estrógenos, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal
- 4) Por drogas: antieméticos (metoclopramida, domperidona), bloqueadores H₂ (ranitidina), fenotiacinas, inhibidores de la MAO, tricíclicos, sulpiride, bloqueadores de canales del calcio.
- 5) Otras: IRC, cirrosis hepática, ovario poliquístico, Sd. De Cushing
- 6) Hiperprolactinemia idiopática.

La hiperprolactinemia se correlaciona con hipogonadismo de dos maneras diferentes: el exceso de prolactina causa alteraciones funcionales reduciendo la liberación de gonadotropinas, afectando primero a la ovulación y más tarde a toda la función ovárica, o su equivalente en el hombre. Por otra parte, los tumores que ocupan volumen dentro de la silla turca, sean prolactinomas o no, pueden afectar la actividad de las células gonadotrópicas por compresión directa o destrucción, provocando hipogonadismo hipogonadotropo. Las lesiones del tallo suelen causar insuficiencia andenohipofisaria de la mayoría de los ejes hipotálamo-hipofisarios, pero con algún grado de hiperprolactinemia por incapacidad de frenación dopaminérgica. En estos casos, la hiperprolactinemia es más bien un marcador clínico que un contribuyente fisiopatológico.

Galactorrea: es la secreción láctea en ausencia de embarazo o lactancia, necesita que la mama esté previamente estrogenizada (esta es la razón por la cual en los hombres es poco frecuente). Siempre es patológica y debe ser estudiada.

Se describe que un 70% de los pacientes con hiperprolactinemia tienen galactorrea y un 30% de los pacientes con galactorrea tienen prolactina normal, en estos casos se debe descartar el papiloma intraductal o estímulos intermitentes antes de hacer el diagnóstico de galactorrea idiopática.

Se recomienda solicitar estudio de prolactina cuando existe clínicamente galactorrea, ante la sospecha de tumor hipofisario, en el estudio de amenorrea u oligomenorrea sin causa evidente y en la infertilidad e impotencia.

Cuando se enfrenta un paciente con hiperprolactinemia se debe investigar por embarazo, uso de fármacos, compromiso clínico de otros ejes hipofisarios.

Se debe solicitar exámenes para evaluar los niveles de prolactina en sangre, FSH, TSH y T4 libre, IGF I, cortisol, función renal y hepática. Si es hombre agregar medición de LH y testosterona. Y realizar estudio de imágenes de la silla turca con RNM o TAC.

Dado que múltiples factores pueden variar la prolactinemia se recomienda medirla en reposo de al menos media hora, y los valores de prolactina entre 25 y 50 ng/ml deben repetirse antes de iniciar el estudio y derivar al endocrinólogo. Un dato importante es que valores muy elevados de prolactina

pueden generar un efecto denominado “hook” y producir un falso nivel normal, por lo que se recomienda medirla diluida al menos 1/10 con suero sin prolactina.

Tabla. Causas de Hiperprolactinemia y/o Galactorrea		
Fisiológicas	Embarazo Lactancia	
Neurogénicas	Estímulo del pezón Lesiones de la pared torácica	
Tumores	Secretores de prolactina	Prolactinomas Acromegalia
Lesiones Hipofisarias, de tallo y/o hipotálamo	Tumores “Supraselares”	Craniofaringioma Meningiomas
	Lesiones	Traumáticas Aneurismas
	Inflamatorias e infiltrativas	Hipofisitis Esclerosis múltiple Granulomatosas
Fármacos	Antagonistas de dopamina	Metoclopramida Domperidona Neurolépticos Fenotiazinas Butirofenonas (Haldol), Sulpiride Antihistamínicos H2 (Cimetidina)
	Bloqueadores de dopamina hipotalámica	Reserpina, Metildopa Antidepresivos tricíclicos Opiáceos Verapamilo
	Drogas de Abuso	Cocaína Cannabis
Médicas	Hipotiroidismo (por ↑TRH endógena, también en exógena) Insuficiencia Renal Crónica Hiper cortisolismo (Cushing) Cirrosis Hepática Ectópica (Hipernefroma, gonadoblastoma, teratomas) Idiopática	

PROLACTINOMAS:

DEFINICIÓN

Tumores hipofisarios productores de prolactina.

Incidencia anual 14/100.000 (USA)

PROLACTINOMA

Adenoma hipofisario productor de prolactina, es el tumor funcionante más frecuente y corresponde al 40% de los tumores de la hipófisis.

Clínicamente se presenta con oligomenorrea o amenorrea, galactorrea, infertilidad, cefalea, disminución de libido, impotencia y ginecomastia. Cuando es un macroprolactinoma se agregan síntomas determinados por el efecto de masa (cefalea, compromiso de pares craneanos, déficit visual e hipopituitarismo).

La mayoría de los prolactinomas en la mujer son pequeños al diagnóstico y la cefalea como los síntomas neurológicos son raros, sin embargo los macroprolactinomas (tumores mayores de 1 cm) son más frecuentes en hombres dado la consulta más tardía de estos.

El diagnóstico del prolactinoma se hace determinando los niveles plasmáticos de prolactina junto con descartar otras causas de hiperprolactinemia. Valores sobre 200 ng/ml son sugerentes de tumor productor de prolactina. Fármacos y otros estímulos sobre la mama pueden producir prolactina hasta 100 ng/dL y tumores de la hipófisis no funcionantes por su efecto sobre el tallo hipofisario pueden elevar la prolactina incluso hasta 200 ng/ml. Es importante no olvidar que los tumores hipofisarios pueden ser secretores de varias hormonas como GH y prolactina.

TRATAMIENTO DEL PROLACTINOMA

El tratamiento del prolactinoma dependerá del tamaño tumoral, presencia de hipogonadismo y el deseo de fertilidad del paciente.

El tratamiento de elección es médico, se pueden usar agonista dopaminérgicos derivados del ergot (bromocriptina) y otros no derivados del ergot (cabergolina). Ambas drogas son de uso habitualmente oral.

La bromocriptina, fármaco ampliamente disponible en Chile, tiene frecuentemente mala tolerancia digestiva y se asocia a otros efectos adversos como hipotensión ortostática. Logra disminución de prolactina y del tamaño tumoral en 80-90% de microprolactinomas y 70% de macroprolactinomas. La cabergolina, se administra sólo dos veces por semana (dosis de 1-2 mg/semanal con dosis máxima aun no precisada, pero no mayor de 7 mg, teniendo en mente un efecto que podría producir fibrosis valvular cardíaca), tiene buena tolerancia digestiva y logra disminución de prolactina y masa tumoral en más del 90%.

En el caso de los microprolactinomas, estos, en un 93% permanecen sin cambios aún sin tratamiento, de ahí que el objetivo no es evitar el crecimiento tumoral sino lograr fertilidad o tratar el hipogonadismo. Cuando el objetivo es lograr el embarazo se recomienda el uso de bromocriptina en vez de cabergolina, ya que con bromocriptina, la experiencia respecto a su seguridad es mucho mayor. Con la bromocriptina se restauran las reglas en un 82% y la fertilidad en un 90%. Al lograr embarazo al igual que durante la lactancia se deberá suspender la bromocriptina, ya que durante el embarazo menos del 3% de los microprolactinomas muestran crecimiento.

Los macroprolactinomas tienen un comportamiento diferente; en ellos existe altísimo riesgo de crecimiento tumoral y su tratamiento con agonistas dopaminérgicos es de regla. La droga de elección en hombres y mujeres que nos buscan embarazo es la cabergolina ya que reduce más rápidamente el tumor y los niveles de prolactina con un éxito de 96% vs 64% de la bromocriptina. El concepto general es de la que la droga se deberá mantener por tiempo indefinido, controlando los pacientes con resonancia nuclear magnética de silla turca, campo visual y con niveles de prolactina sérica... Se deberá tratar además el déficit de otros ejes cuando exista. El riesgo de crecimiento durante el embarazo, cuando existe extensión supraselar es de un 31%.

La cirugía, especialmente en los macroprolactinomas, rara vez es curativa y está reservada para aquellos casos con deterioro visual, los pacientes que no responden al tratamiento médico (falla de normalización de prolactina o disminución menor de 50% del tumor, cuando se ha usado cabergolina hasta un plazo de 24 meses), intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, apoplejía hipofisaria, rinorrea, por erosión del piso selar por el tumor o crecimiento con compromiso visual durante el embarazo (segundo trimestre).

ALGORITMOS DE DIAGNÓSTICO:

Presentación como amenorrea: Buscar galactorrea, Descartar embarazo, Evaluar clínicamente ejes tiroideo, suprarrenal y gonadal. Solicitar prolactinemia, FSH, Estradiol y TSH.

Presentación como galactorrea sin amenorrea: interrogar sistemáticamente por las causas indicadas en la tabla. Si hay hipotiroidismo primario (TSH alta), tratarlo antes de proseguir mayor estudio.

Hiperprolactinemia Menor de 100 ng/ml: Descartar fármacos, corregir causas posibles. Persiste elevada, referir a especialista.

Hipogonadismo Masculino: Impotencia, baja libido, infertilidad por oligospermia o involución de caracteres sexuales secundarios: Iniciar estudio con Prolactinemia, Testosterona, LH.

Hiperprolactinemia > 100 ng/ml, hombres o mujeres no embarazadas: estudio de imágenes y referir a especialista. La Resonancia Nuclear Magnética discrimina mejor los microadenomas, pero la TAC es suficiente para descartar un macroadenoma

HIPOPITUITARISMO

Drs. Carmen Carrasco y Nelson Wohlk
Campus Oriente

DEFINICION

Es el déficit de una o más hormonas hipofisarias secundario a alteración hipofisaria o a secreción hipotalámica deficiente de las hormonas que controlan la adenohipófisis. La presentación clínica es extremadamente variable ya que depende de la velocidad de instalación del déficit, de la magnitud de este y del número de ejes comprometidos. Tradicionalmente se dice que los ejes más lábiles son GH (IGF-I) y Gonadotropinas, pero puede observarse déficit aislado y combinaciones de todo tipo.

Hablamos de panhipopituitarismo cuando existe compromiso de todos los ejes. La deficiencia de un eje originada en la hipófisis se llama insuficiencia secundaria y aquella que se produce en el hipotálamo, insuficiencia terciaria para diferenciarlas de aquellas insuficiencias que se producen en las glándulas endocrinas periféricas (insuficiencias primarias)

ETIOLOGIA

PITUITARIA:

-Adenomas: los tumores pituitarios funcionantes o no, pueden comprimir el resto de las estructuras hipofisarias normales, provocando el déficit de uno o más ejes. Este compromiso puede ser reversible en un porcentaje importante después de la descompresión tumoral.

-Cirugía: Siendo la hipófisis una glándula pequeña, en una zona de abordaje quirúrgico difícil, no es infrecuente que los pacientes sometidos a cirugía por un tumor en la zona, queden con un daño persistente de uno o más ejes.

-Radioterapia: un gran número de pacientes portadores de tumores selares son sometidos a radioterapia, y ésta puede provocar la destrucción de uno o más ejes, que se produce lentamente en el tiempo. Estos pacientes deben tener evaluación endocrina periódica hasta completar al menos 10 años post-radioterapia.

-Silla turca vacía: resulta de la herniación de la aracnoides a través del diafragma selar (aracnoidocele) ya sea por patología previa de la silla turca (tumor operado, radioterapia, etc.) o por una incompetencia primaria del diafragma. El aracnoidocele puede comprimir la hipófisis normal, pero no todos están de acuerdo en que pueda producir hipopituitarismo.

-Apoplejía: Se produce por hemorragia al interior de un macroadenoma, presentándose como cefalea intensa y abrupta, acompañada de alteraciones visuales. Es un cuadro con riesgo vital ya que se produce pérdida instantánea y total de la secreción de ACTH.

-Infarto Pituitario: Puede producirse en condiciones de hipovolemia extrema. Lo más típico es el infarto pituitario al momento del parto secundario a hemorragia obstétrica. Clásicamente se conoce como Síndrome de Sheehan y se diagnóstica por la ausencia de lactancia y amenorrea post-parto. El resto de los déficit pueden manifestarse incluso años después.

-Enfermedades genéticas: mutaciones del gen que codifica para la proteína que induce la diferenciación de las células de la adenohipófisis (Pit-1, PROP- I) pueden producir deficiencias combinadas que se manifiestan desde la infancia.

-Hipofisitis autoinmune: Cuadro de causa no clara, poco frecuente, que se presenta especialmente en mujeres y es más frecuente en el periodo postparto.

-Otras: enfermedades infiltrativas de diversos tipos incluyendo la hemocromatosis.

HIPOTALAMICA

En las enfermedades del hipotálamo se pueden comprimir o destruir las neuronas que sintetizan las hormonas que controlan la adenohipófisis. De igual forma, todas las lesiones del tallo pituitario pueden ocasionar hipopituitarismo. Generalmente el hipopituitarismo de origen hipotalámico, se acompaña de diabetes insípida central y puede existir hiperprolactinemia al perderse el control inhibitorio que ejerce el hipotálamo sobre los lactotrofos. El daño puede producirse por la presencia de tumores benignos o malignos, por radioterapia de la zona, por condiciones genéticas (Ej. Síndrome de Kallmann) por infiltración del hipotálamo o del tallo o menos frecuentemente por trauma (desaceleración o fractura de base de cráneo).

PRESENTACION CLINICA Y DIAGNOSTICO DE CADA DEFICIENCIA

(Dado que existe un apunte de las insuficiencias primarias, esta lectura deberá complementarse con las correspondientes de insuficiencia adrenal, hipotiroidismo e hipogonadismo)

ACTH: Su presentación clínica es secundaria al déficit de cortisol. Varía desde el shock que no responde a volumen como en el caso de una apoplejía a formas más sutiles e insidiosas como fatiga, anorexia, baja de peso o alteraciones de laboratorio (eosinofilia, hipoglicemia, hiponatremia). Se diferencia de la insuficiencia adrenal primaria en que no hay pérdida de aldosterona, por lo tanto no hay alteración en el control de sodio y potasio y porque al estar ausente la ACTH no hay hiperpigmentación, el resto de la clínica es igual.

Diagnóstico: La medición de ACTH no sirve ya que se superpone con valores normales. Cortisol libre urinario tampoco es útil. El primer examen frente a la sospecha debe ser un cortisol plasmático AM. Si este es menor a 3 ug/dl confirma el diagnóstico de insuficiencia adrenal; si es mayor que 18 ug/dl lo descarta. Si el valor es intermedio debe realizarse un test para evaluar la reserva de ACTH. (test de hipoglicemia inducida, test de ACTH).

TSH: Su presentación clínica es secundaria al déficit de tiroxina. Dado que la vida media de la tiroxina es lenta, el déficit tiroideo no se presenta en forma abrupta. Clínicamente es indistinguible de un hipotiroidismo primario. El examen más útil es la determinación de tiroxina libre plasmática, que se encuentra bajo el valor normal. Los niveles de TSH no sirven ya que pueden estar bajos o normales o incluso levemente elevados, por lo que resultan inapropiados para una T4 disminuída. No es necesario efectuar pruebas funcionales.

FSH/LH: Clínicamente en la mujer existirá anovulación, alteraciones menstruales (oligo o amenorrea) y déficit de estrógenos. En el hombre, infertilidad, disminución de libido, impotencia. Los niveles plasmáticos de LH pueden ser normales o bajos. En el hombre, los niveles de testosterona plasmática estarán disminuidos, indicando un déficit de LH. En la mujer si existen reglas normales, es altamente improbable que el eje esté alterado. Por el contrario si existe oligo o amenorrea, se deben medir FSH y además determinar si hay un déficit completo o si sólo hay anovulación. Se mide estradiol plasmático, se realiza una citología vaginal para evaluar grado de estrogenización y se realiza una prueba de progesterona. Si estas pruebas resultan alteradas, existe deficiencia en la producción de estrógenos. Si estas pruebas son normales, se puede inferir que sólo hay anovulación.

GH: Hasta hace pocos años, se pensaba que el déficit de hormona de crecimiento sólo tenía traducción clínica en los niños. En la actualidad se sabe que su deficiencia provoca alteraciones en los adultos tales como cambios en la distribución y cantidad de tejido muscular y grasa corporal, elevación de colesterol LDL, aumento de riesgo cardiovascular, disminución de la densidad ósea, disminución de la sensación de bienestar y aislamiento social. La medición de IGF-I es útil para el diagnóstico, no así la medición de GH, la cual en sujetos sanos e hipopituitarios normalmente está baja. También se puede realizar pruebas funcionales en que se mide GH después de un estímulo secretor como hipoglicemia, glucagón, Arginina, GHRH, administración de drogas como clonidina o L-Dopa.

Prolactina: La deficiencia de prolactina no se investiga ya que no existe forma de tratarla. Hasta la fecha, el único efecto conocido de la prolactina es su participación en la lactancia.

ESTUDIO HORMONAL

PROLACTINA DILUIDA, T4 libre (T4L), TSH, IGF-I, cortisol plasmático basal, LH/ testosterona en hombres y FSH en mujeres post menopáusicas y FSH/ESTRADIOL en premenopáusicas.

TRATAMIENTO

Antes de iniciar terapia se deberá tomar muestras para medición de las hormonas antes mencionadas. Sin embargo, MUCHAS VECES, POR TRATARSE DE UNA EMERGENCIA NO ES NECESARIO ESPERAR EL RESULTADO DE LOS EXAMENES PARA REALIZAR EL TRATAMIENTO.

Deficiencia de ACTH: Es importante señalar, que la sustitución en condición de stress requiere dosis altas de corticoides; dejar hidrocortisona 50 mg cada 8 horas iv el primer día para luego disminuir 50% la dosis anterior o con cortisol 20mg y 10 mg (8- 16 h) hasta ser evaluado a las 6-8 semanas del alta. En casos con hipocortisolismo irreversible y por ende que no sea necesario evaluar el eje corticotrópico se pueden usar esteroides de acción más prolongada con efecto mineralocorticoide leve como la Prednisona (5 a 7.5 mg /día) tratando de imitar el ciclo circadiano normal de la secreción de cortisol. El control del tratamiento es básicamente clínico ya que no existe ningún examen que permita saber si las dosis administradas son adecuadas. Este diagnóstico siempre debe tenerse en mente en pacientes que tengan o no antecedentes de patología hipotálamo-hipofisiaria cuando existe hipotensión durante el stress que es refractaria a otras medidas. La no sustitución oportuna de esteroides, provoca la muerte.

Déficit de TSH: Si los niveles de T4L son < 0.9 ng/dl se corrige administrando tiroxina en dosis levemente superiores a las de la sustitución por falla tiroidea (2.1 µ/k). La respuesta es exactamente igual a la observada en el hipotiroidismo. NUNCA se debe administrar tiroxina si no se está seguro de la existencia de una reserva adrenal adecuada ya que se puede desencadenar una crisis adrenal. En caso de dudas si no se pueden realizar test dinámicos, es preferible administrar esteroides en forma concomitante. El control del tratamiento se realiza con medición de T4 libre que debe estar en el tercio superior del rango normal porque la medición de TSH no es útil. Una vez más predomina el juicio clínico para saber si la sustitución es adecuada.

En caso de que el paciente necesite ser intervenido quirúrgicamente, deberá iniciarse la sustitución a lo menos un mes previo a la cirugía, exceptuando pacientes que sean intervenidos de urgencia por sospecha de apoplejía pituitaria.

Déficit de gonadotropinas:

Hombre: la sustitución se hace con testosterona inyectable y el control del tratamiento, midiendo los niveles plasmáticos de ésta lo que permitirá un distanciamiento en el tiempo adecuado de las inyecciones.

Mujer: Si existe déficit total de gonadotropinas, el tratamiento se hará con una combinación de estrógeno y progesterona cíclica, similar a las usadas en el tratamiento de la menopausia. Si sólo existe anovulación, se utilizará progesterona en la segunda mitad del ciclo.

Deficiencia de GH: El tratamiento de rutina con hormona de crecimiento recombinante inyectable aún es controversial ya que no se dispone de estudios a largo plazo y el costo es muy alto. La decisión terapéutica dependerá de características particulares del caso y de la opinión que el médico tratante tenga al respecto.

TUMORES HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES

Dra. Paulina Arancibia
Campus Oriente

DEFINICION

Corresponden a aquellos tumores de la adenohipófisis que por clínica y laboratorio habitual no presentan HIPERFUNCION hormonal. Constituyen un 30% de los adenomas hipofisarios y en la mayoría de los casos (70-100%), si se hace inmunohistoquímica del tejido tumoral o se hace un estudio de secreción in vitro, se evidencia que se trata de un tumor productor de gonadotropinas (gonadotropinomas). La producción de LH y FSH es extremadamente baja como para ser detectada en ensayos habituales y frecuentemente se producen subunidades de estas hormonas que normalmente no circulan en forma significativa es decir, son tumores biológicamente ineficientes. Un adenoma no funcionante, sólo se define como tal cuando se descarta la presencia de un tumor hipersecretor, que no siempre es clínicamente evidente.

Se presentan más frecuentemente en la quinta década de la vida y por su curso silente, debutan como macroadenomas (mayor a 1 cm) con clínica de compresión de estructuras vecinas o de déficit de uno o más ejes hormonales.

Consideración aparte merecen los “incidentalomas “ pituitarios que son lesiones menores a un centímetro que son encontradas como hallazgo cuando se realiza una tomografía o más frecuentemente una resonancia cerebral por otra causa. En este caso, una vez que se descarta la hiperfunción, la conducta es seguimiento anual con resonancia, ya que en general estas lesiones NO CRECEN en el tiempo.

CLINICA

Debido a que siempre se trata de macroadenomas es frecuente que debuten con síntomas de compresión de estructuras vecinas, ya sea neurológica o endocrina.

Endocrinas:

-Déficit de uno o más ejes hipofisarios (ver hipopituitarismo)

Gonadal y GH 96%

Tiroideo 25-80%

Adrenal 30-60%

-Hiperprolactinemia (80%), con valores de prolactina siempre bajo 100ng/ml, secundaria a la compresión del tallo hipofisario.

Neurológicas:

-Compromiso visual por compresión del quiasma óptico en 80% de los casos (por expansión supraselar del tumor)

-Defectos campimétricos (lo más habitual hemianopsia bitemporal)

-Disminución de agudeza visual progresiva

-Cefalea (50%)

-Otras menos frecuentes

-Rinorrea de LCR por ruptura de la pared superior del seno esfenoidal (expansión infraselar del tumor)

-Síndrome de seno cavernoso (expansión paraselar del tumor)

-Apoplejía hipofisaria (hemorragia intratumoral abrupta con cefalea intensa y alteraciones visuales)

DIAGNOSTICO

En cualquier paciente que presenta disminución de agudeza visual o alteraciones del campo visual de causa no clara, así como en aquellos que presentan cefalea persistente, debe realizarse una tomografía computada o una resonancia nuclear magnética de cerebro. Para ver bien la silla turca, el TAC debe ser solicitado con y sin contraste y se debe especificar que se efectúen cortes finos de silla turca. En un TAC cerebral corriente, puede no verse un tumor. Una vez documentada la presencia de

un macroadenoma, deben buscarse acuciosamente síntomas y signos de tumores funcionantes y de hipopituitarismo y posteriormente solicitar estudio hormonal completo para descartar la presencia de un adenoma oligosintomático y para evaluar si existe hipopituitarismo.

Exámenes a solicitar:

Prolactina, IGF-I, TSH, T4 libre, cortisol plasmático basal, FSH, LH, Testosterona o Estradiol (si corresponde a hombre o mujer)

Si el tumor se detectó en un estudio de imágenes, debe solicitarse una evaluación neurooftalmológica que incluya examen por oftalmólogo y Campimetría.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Con otras patologías que provocan un aumento de tamaño de la región selar:

Tumorales:

Benignas:

Craneofaringioma

Meningioma

Malignas:

Primarias: tumores germinales, cordomas, sarcomas, carcinoma pituitario (MUY RARO)

Metástasis: cáncer de mama y pulmón

No tumorales:

Aumento de tamaño fisiológico de la hipófisis (Embarazo–HIPOTIROIDISMO PRIMARIO)

Aracnoidocele

Quistes

Fístula A-V

Hipofisitis linfocitaria etc.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de los macroadenomas no funcionantes es quirúrgico, a realizar por un neurocirujano con experiencia en cirugía transesfenoidal, que es la técnica de elección. En caso de no poder resecarse por completo el tumor, o si existe una recidiva el tratamiento se complementa con radioterapia externa.

La cirugía resulta generalmente incompleta, siendo exitosa, el tumor recidiva en al menos un 20 % de los casos. Debe realizarse un manejo adecuado del hipopituitarismo asociado.

CRITERIOS DE DERIVACION A ENDOCRINOLOGO

-Paciente con aumento de tamaño selar documentado en forma incidental en TAC o resonancia con o sin estudio hormonal

-Paciente con alteración de campimetría con o sin estudio de imágenes.

*El paciente debe ser evaluado PRIMERO por un endocrinólogo y será este quien derive los casos correspondientes al neurocirujano.

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

Dr. Fernando Munizaga
Campus Centro

Es un cuadro caracterizado por poliuria y polidipsia debido a la presencia de una secreción de hormona antidiurética insuficiente para concentrar en forma adecuada la orina. Actualmente la causa más frecuente de DI es la cirugía de los tumores hipofisarios o hipotalámicos.

Causas:

Idiopáticas

Esporádicas

Familiar con herencia autosómica dominante o recesiva

Adquirida

Tumores primarios o metastásicos

Iatrogénicas post cirugía hipotalámicas-hipofisarias

Traumatismo craneoencefálico

Enfermedades granulomatosas o infecciosas

Enfermedades cerebrovasculares

CUADRO CLINICO:

La manifestación más importante es la poliuria que se acompaña de nicturia y polidipsia. La orina es hipotónica y su volumen oscila entre 4 a 15 L al día. El cuadro es de inicio brusco, con necesidad imperiosa de beber agua de día y de noche.

DIAGNOSTICO

Ante un cuadro de poliuria-polidipsia el diagnóstico se basa en demostrar la existencia de un déficit de liberación de AVP, que en general se estudia en forma indirecta, valorando la relación entre las osmolaridades plasmáticas y urinaria, test de deshidratación con AVP exógena final, en sujetos normales, en esta prueba, alcanzan concentraciones urinarias de 800 a 1200 mOsm/kg, en 4 a 10 hrs. de deshidratación, y no responden a AVP exógena, que lo distingue de la DI central que no concentran más que la osmolaridad plasmática, y posterior a la inyección de AVP concentran más del 50 %.

Otra posibilidad es la prueba terapéutica donde se indica Desmopresina nasal u oral, 20 ug/día, en pacientes con DI central, disminuye la diuresis con natremia normal y en caso de polidipsia psicogénica disminuye la diuresis pero con hiponatremia. En pacientes con DI Nefrónica no hay respuesta a AVP exógena.

También se puede determinar directamente midiendo los niveles de AVP plasmática.

Una vez confirmado el diagnóstico, debe realizarse estudio de imágenes, es de elección la Resonancia Nuclear Magnética, para el diagnóstico etiológico definitivo

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe diferenciarse de las poliurias por diuresis osmóticas, la más frecuente es la Diabetes Mellitus. El diagnóstico más importante y difícil especialmente en casos de DI central parcial es con la polidipsia psicogénica, esta es más frecuente en mujeres, y no hay nicturia.

TRATAMIENTO

El fármaco de elección es el análogo sintético de la AVP, 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina o desmopresina

DIABETES INSIPIDA NEFROGENICA

Dr. Fernando Munizaga C

El diagnóstico se establece al demostrar la presencia de unos niveles séricos elevados de vasopresina junto a poliuria hipotónica y, posteriormente, por la ausencia de respuesta a la administración de desmopresina. Las causas pueden ser congénitas o adquiridas

Diabetes insípida nefrogénica congénita

Por regla general los síntomas aparecen durante la primera semana de vida, presentando vómitos, estreñimiento, trastorno del desarrollo, fiebre y poliuria y los análisis demuestran la presencia de hipernatremia con baja osmolalidad de la orina.

El trastorno se debe a dos causas: (1) mutación del receptor V2, y (2) mutaciones de los canales del agua acuaporina-2.

1) DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA CAUSADA POR MUTACIÓN DEL RECEPTOR V2.

Más del 90% de los casos de diabetes insípida nefrogénica congénita son trastornos ligados al cromosoma X que se observan en varones y cuya causa radica en la presencia de una de las más de 132 posibles mutaciones distintas del receptor V2

La mayor parte de las anomalías de los receptores producen una interrupción del plegamiento de la proteína del receptor V2. Esto hace que el receptor quede atrapado en el retículo endoplasmático y sea destruido en la célula o bien insertado incorrectamente en la membrana celular. En un número pequeño de casos se comprobó que los receptores alcanzaban la membrana celular y luego eran insertados en la misma. El defecto se debía a la inhibición de la fijación de la vasopresina al receptor o bien a una emisión de señales incorrectas de las proteínas G y de la posterior producción de cAMP.

Cuando el receptor V2 se inserta en la membrana celular, en cultivos celulares la clonación y expresión del gen mutado conlleva que el receptor responda a concentraciones altas de vasopresina o desmopresina. Por este motivo, para que se produzca la expresión de la forma parcial de diabetes insípida nefrogénica congénita basta con que tan sólo unos pocos receptores muestren la suficiente capacidad de respuesta ante unos niveles fisiológicos de vasopresina.

En algunas series clínicas estudiadas, al parecer aproximadamente el 10% de los defectos del receptor V2 que causan diabetes insípida nefrogénica congénita aparecen de novo.

Aunque la mayoría de las mujeres portadoras del defecto del receptor V2 ligado al cromosoma X no presentan manifestaciones clínicas, se ha publicado que en algunas de ellas puede observarse una diabetes insípida nefrogénica sintomática. Aunque quizá estas portadoras presenten una disminución de la osmolalidad máxima de la orina en respuesta al nivel plasmático de vasopresina que alcanzan, permanecen asintomáticas porque producen un volumen de orina normal. Tras la administración de desmopresina, las portadoras responden con un aumento de factor VIII, aunque quizá esta respuesta representa tan sólo una parte de la respuesta normal.

Algunas niñas presentan un defecto tan grave como el observado en los varones. En estos casos, se cree que se debe a una inactivación del cromosoma X normal. Asimismo, en algunos casos puede observarse cierto grado de heterogeneidad por lo que se refiere a la inactivación del cromosoma X en tejidos diversos, de modo que en una situación de este tipo se produce una diabetes insípida nefrogénica sintomática pero asociada a una respuesta normal de estimulación del factor VIII.

2) DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA CAUSADA POR MUTACIÓN DE LA ACUAPORINA-2

Si se estudia a una mujer joven es probable que el defecto sea una mutación del gen del canal del agua acuaporina-2 localizado en el cromosoma 12,q12-13, lo que ocasiona la aparición de una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Este aspecto debe tenerse especialmente en cuenta si en la familia hay antecedentes de consanguinidad y de expresión de la enfermedad tanto en hombres como en mujeres. Cuando la anomalía se localiza en la proteína acuaporina-2, el fenotipo de la diabetes insípida nefrogénica es idéntico al defecto del receptor. Se han descrito más de 20 mutaciones diferentes de la proteína acuaporina-2. Los pacientes pueden ser heterocigotos respecto a dos mutaciones recesivas distintas, o bien homocigotos respecto a la misma anomalía en ambos padres.

El mecanismo biológico responsable del defecto de las acuaporinas puede estar relacionado con el lugar de la mutación. En algunas mutaciones, las acuaporinas no son procesadas adecuadamente en el retículo endoplasmático o bien son liberadas en el interior del citoplasma.

En otras mutaciones, las acuaporinas son procesadas pero luego no se insertan adecuadamente en la membrana celular. Las mutaciones del extremo C-terminal de la proteína acuaporina-2 producen la aparición de una diabetes insípida nefrogénica de herencia autosómica dominante. En el aparato de Golgi, una acuaporina-2 mutada produce oligómeros con el tipo original de la proteína, con lo que no se producen proteínas acuaporina-2 funcionales.

3) DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA ADQUIRIDA

La capacidad de producción de una orina concentrada depende del mantenimiento de la hiperosmolalidad de la zona medular interna del riñón. Para alcanzar y mantener la hiperosmolalidad en dicha zona son necesarios los siguientes aspectos:

Una estructura renal normal, con arquitectura tubular asimismo normal en las ramas ascendente y descendente del asa de Henle (lo que es esencial para la aparición del mecanismo multiplicador de contracorriente) y una anatomía normal del conducto colector en su retorno a la zona medular interna.

Presencia de un transporte activo de sodio en la rama ascendente (gruesa) y acuaporinas funcionales para permitir el transporte de agua a través de las membranas.

Una estructura vascular anatómicamente normal de modo que el flujo sanguíneo normal no haga desaparecer la hiperosmolalidad de la zona medular interna.

La diabetes insípida nefrogénica adquirida con incapacidad de producir una orina concentrada puede estar causada por:

a) Nefropatías crónicas que deforman la arquitectura del riñón (por ejemplo, poliquistosis renal; infartos renales asociados a neovascularización, como los producidos por la degranocitosis y enfermedades infiltrativas del riñón)

b) Secundario a una ingesta excesiva de agua en la polidipsia primaria o bien a una pérdida forzada de sodio y agua por administración de un diurético.

c) Dieta con bajo contenido de proteínas puede asociarse a una disminución de la concentración de urea en la médula, lo que provoca una incapacidad para alcanzar una concentración máxima de orina.

d) Se observa una disminución de acuaporinas en la insuficiencia renal crónica, hipokalemia, hipercalcemia...

e) La obstrucción bilateral del tracto urinario se ha asociado a una incapacidad para producir una concentración máxima de la orina...

4) DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

La causa más común de diabetes insípida nefrogénica secundaria a fármacos y que ilustra los mecanismos de acción es la administración de litio para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Pueden presentar una diabetes insípida nefrogénica hasta un 10-20% de los pacientes sometidos a un tratamiento crónico con litio. Se sabe que el litio interfiere con la producción de cAMP y en estudios realizados en animales se ha demostrado que provoca una intensa reducción de los niveles de acuaporina-2. El defecto se encuentra tanto en la acuaporina-2 de la superficie luminal del conducto colector como en la acuaporina-3 de la membrana basal lateral, lo que causa un defecto grave en la producción de acuaporinas paralelo a la poliuria inducida por el litio. En estos casos existe una disminución del contenido de acuaporina-2 de hasta un 95% e incluso el 5% de la acuaporina-2 que persiste no es transportada normalmente hacia la membrana del conducto colector. Por lo que

respecta a los transportadores de sodio, o bien no se modifican o bien presentan una sobreregulación en un intento de compensar la pérdida de agua.

El defecto de las acuaporinas se corrige lentamente, puede ser permanente y, en ocasiones, se asocia a una nefropatía glomerular o tubulointerstial.

El litio también puede inducir la aparición de hipercalcemia y causar así una diabetes insípida nefrogénica.

La demeclociclina es otro fármaco causante de diabetes insípida nefrogénica que se utiliza en el tratamiento del SIADH.

TRATAMIENTO

Mantener ingesta de agua adecuada, en algún déficit parcial puede responder a dosis alta de desmopresina.

El objetivo del tratamiento es reducir la poliuria sintomática disminuyendo el volumen de orina, principalmente provocando una contracción de volumen, y esto se logra con dieta hiposódica y diuréticos tiazídicos.

El efecto “antidiurético” de las tiazidas se ha atribuido a la contracción del volumen del fluido del espacio extracelular, la reducción de la fracción de filtración glomerular, la reabsorción proximal de sodio y agua, y a la disminución de la llegada de fluidos al conducto colector con la siguiente reducción del volumen de orina.

Es aconsejable administrar conjuntamente potasio o diurético ahorrador de potasio (amiloride)

DIABETES INSIPIDA EN EL EMBARAZO

Es una forma infrecuente, ocurre en el tercer trimestre, es debido a un aumento de la actividad de vasopresinasa placentaria. La poliuria regresa en el postparto.

No responde al aporte exógeno de ADH, pero sí al análogo (desmopresina) ya que no es degradada por la vasopresinasa.

EXCESO DE ADH: SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

Dr. Fernando Munizaga
Endocrinología-Campus Centro

La base fisiopatológica del cuadro es la secreción mantenida e inapropiada de AVP, en ausencia de estímulos osmóticos o no osmóticos y de cualquier otra causa de hiponatremia.

CAUSAS:

NEOPLASIAS: carcinoma de células pequeñas de pulmón, mesotelioma, timoma, linfoma etc.

ENFERMEDADES PULMONARES: TBC, neumonía, absceso pulmonar

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO: hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, AVE, meningitis, encefalitis abscesos, etc.

FÁRMACOS: ciclofosfamida, vincristina, cisplatino, clorpropamida, fenotiazinas

OTRAS: idiopáticas, psicosis aguda, delirium tremens, traumatismo

CLINICA

Depende de la hiponatremia, en casos de natremia < 120 mEq/L aparece sintomatología neurológica, sobre todo si es instalación brusca, va de anorexia, náuseas, vómitos, confusión hasta cuadro de convulsiones y coma por edema cerebral

DIAGNOSTICO

Debe sospecharse en un paciente con enfermedad grave, que aparece hiponatremia con hipoosmolalidad, con orina concentrada y con sodio urinario alto, en ausencia de administración de diuréticos o pérdidas renales o extrarrenales, con deshidratación que pueda explicar el cuadro. El diagnóstico es por exclusión debe además descartarse insuficiencia renal, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.

En el caso que por condiciones del paciente lo permitan, se puede realizar sobrecarga de agua y observar la excreción urinaria, en un sujeto normal en 5 hrs. se elimina más del 80% del agua ingerida.

TRATAMIENTO

Corregir la causa si se puede, en pacientes asintomáticos, restricción de volumen, < 1000 ml/día. En pacientes sintomáticos con hiponatremia < 120 mEq/L, solución salina hipertónica. Si no se logra controlar la hiponatremia se puede agregar fármacos carbonato de litio, demeclociclina (derivado de la tetraciclina)

HIPOTIROIDISMO

Dr. Miguel Domínguez Errázuriz
Campus Occidente

Definición:

Es aquel estado clínico determinado por un déficit en producción y/o acción de las Hormonas Tiroideas (T3, T4), con la consiguiente disminución del efecto de estas hormonas a nivel de los tejidos y por lo tanto con enlentecimiento de todos procesos metabólicos del organismo.

Definimos Hipotiroidismo Subclínico como aquel que no presenta síntomas ni signos claros de hipofunción tiroidea o estos muy leves, el T3 y T4 están normales y el TSH elevado.

Su prevalencia se estima en alrededor de un 1% en la mujer y un 0,1% en el hombre. Después de los 60 años la prevalencia se eleva a un 6-7% en la mujer.

El hipotiroidismo subclínico se presenta en alrededor del 5% de los pacientes que consultan a un control de salud.

CLASIFICACION ETIOLOGICA:

1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO: (por falla Tiroidea):

A. Sin Bocio.

*IDIOPATICO: (Autoinmune) Atrofia idiopática del Tiroides. (Tiroiditis Crónica).

*POST ABLATIVO: Post-cirugía o post-tratamiento con Yodo radioactivo o radioterapia del cuello.

*AGENESIA TIROIDEA.

B. Con Bocio.

*HIPOTIROIDISMOS POR DEFECTOS CONGENITOS DE LA HORMONOGENESIS TIROIDEA.

*HIPOTIROIDISMOS ADQUIRIDOS:

Tiroiditis Crónica de Hashimoto.

b) Exceso o falta de yodo

c) Drogas: Tiocianatos, Litio, Amiodarona

d) Bociógenos naturales.-

e) Fase tardía de tiroiditis sub-aguda (transitorio), tiroiditis post-parto.

2. HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO: (por falla hipofisiaria).

En los hipopituitarismos.-

3. HIPOTIROIDISMO TERCARIO: (por falla hipotalámica).

4. HIPOTIROIDISMO POR RESISTENCIA PERIFERICA a la hormona tiroidea.

La causa más frecuente hipotiroidismo en el adulto es el causado por la tiroiditis crónica autoinmune, seguido por el hipotiroidismo post-ablativo.

SIGNOS Y SINTOMAS:

Síntomas:

Astenia, adinamia, fatigabilidad, debilidad

Intolerancia al frío.

Torpor mental, bradipsiquia, pérdida de la memoria

Cambios de la personalidad: depresión.

Ronquera, estitiquiez.

Cefalea, dolores osteomusculares, calambres

Alza de peso, edema (mixedema)

Disnea de esfuerzos.

Signos:

- Piel: seca, gruesa, descamada e infiltrada, de color pálido amarillenta. Recibe el nombre de MIXEDEMA aquel edema mucinoso que infiltra los tejidos y que se debe a la acumulación de ácido hialurónico y otros glicosamino-glicanos con propiedades hidrofílicas que produce en el hipotiroidismo. (También se suele utilizar este término: MIXEDEMA para la expresión clínica del hipotiroidismo)

Pelo: seco, grueso, quebradizo, de caída fácil. Cejas ralas, con pérdida de la cola de la ceja. Uñas: quebradizas

- Glándulas sudoríparas: atróficas, falta transpiración
- Fascie: pálida, vultuosa, con edema parpebral
- Voz: ronca, enlentecida.

Sistema Cardiovascular: Disminución del débito cardíaco (disminución del volumen sistólico). Bradicardia.

- Corazón grande por:
- infiltración miocardio
 - derrame pericardio
 - dilatación del miocardio
 - hipertensión arterial,

E.C.G.: bradicardia, voltaje bajo, depresión del segmento ST y T invertida.

- Sistema Digestivo:

Macroglosia

Atrofia de la mucosa gástrica

Estitiquiez por peristaltismo lento

Ascitis en casos avanzados

- Sistema Respiratorio:

Disminución de la Capacidad Vital.

Hipoventilación. Hipoxia

Derrame pleural

- Sistema Hematopoyético:

Anemia por hipoplasia medular. También se puede asociar a falta de Hierro y/o deficiencia de Vit. B12.

- Sistema neuromuscular:

Dolores musculares. Calambres.

Reflejos con fase de relajación lenta.

Síndrome del túnel carpiano.

- Otras Glándulas endocrinas:

Suprarrenales: Disminución de la función cortico-SSRR con menor producción de Cortisol.

Gonadal:

Hipermenorrea con esterilidad frecuente

Amenorrea secundaria (en la mujer)

Disminución de la libido y de la fertilidad (en el hombre)

3.Hipófisis: En el Hipotiroidismo 1rio.: elevación de TSH y de la Prolactina: puede existir galactorrea.

FORMAS CLINICAS ESPECIALES DE HIPOTIROIDISMO:

- Coma mixedematoso: Se produce en hipotiroideos severos, sin tratamiento, sometidos a situaciones de Stress tales como frío, infecciones, cirugía.

El coma mixedematoso se caracteriza por hipotermia, hipoventilación severa con acidosis respiratoria, hipoglicemia, hiponatremia, compromiso progresivo de las funciones cerebrales con sopor y coma, hasta llegar al shock y muerte.

Debido a la depresión del centro respiratorio por narcosis por CO₂, frecuentemente estos pacientes necesitan respiración asistida; hidratación y aporte de glucosa por la hipoglicemia. El tratamiento con hormona tiroidea debe ser rápido y enérgico de preferencia por vía parenteral, lo mismo que el apoyo con corticoides dado que se produce insuficiencia SSRR funcional.

- Hipotiroidismo subclínico: Como se anotó previamente, se observa cuando hay elevación de TSH, con niveles normales de T3, T4, T4libre y síntomas y signos de Hipotiroidismo muy leves.

-Hipotiroidismo en el Recién Nacido

Se presenta con daño neurológico derivado del retardo en la maduración del SNC, por déficit de hormona tiroidea en el período de gestación intrauterino.

Hay igualmente una menor talla por retardo del crecimiento, con edad ósea retrasada, junto con todos los síntomas y signos del hipotiroidismo.

Por esta razón se ha implementado en nuestro medio al igual que en muchos países, un plan de detección del hipotiroidismo neonatal por intermedio de la medición del TSH en los recién nacidos.

Se debe buscar un Hipotiroidismo en pacientes que, si bien no presenten todos síntomas y signos clínicos evidentes de hipofunción tiroidea, presentan: una anemia no explicada (especialmente si es macrocítica), hipercolesterolemia, hiponatremia, depresión (también en el post-parto), síndrome edematoso y en las mujeres jóvenes, galactorrea y esterilidad primaria o secundaria.

DIAGNOSTICO:

Después de un acucioso examen clínico, para confirmar el diagnóstico de Hipotiroidismo Primario debemos medir el TSH, el que estará elevado; si el cuadro no es suficientemente manifiesto se solicita T4 ó T4 libre.

Igualmente es útil solicitar niveles de Anticuerpos Antitiroideos que se elevan de preferencia en las tiroiditis crónicas.

En el Hipotiroidismo secundario o hipofisiario la T4 y T4 libre están bajos al igual que la TSH; la forma de diferenciarlo del Hipotiroidismo hipotalámico es a través de la prueba de TRH, en que se observa una respuesta parcial de TSH al estímulo del TRH, en el último caso, a diferencia de la respuesta nula en la falla hipofisiaria.

TRATAMIENTO:

Debe efectuarse con Hormona Tiroidea: de preferencia Levo-Tiroxina sódica. Este tratamiento debe efectuarse en dosis progresivamente ascendentes, porque el paciente mixedematoso tiene mayor sensibilidad a la hormona tiroidea, existe además el riesgo de una insuficiencia suprarrenal relativa al llevar rápidamente al paciente al eutiroidismo y, finalmente, es necesario estar atento para evitar el desencadenamiento de una insuficiencia coronaria al administrar hormona tiroidea en dosis plena en pacientes con riesgo cardiovascular.

La dosis promedio requerida para llevar los pacientes hipotiroideos al eutiroidismo es de 100 a 150 mcg diarios (1-2 ug/kg/día), en una sola dosis que debe ser administrada antes del desayuno. En el paciente senil o de riesgo coronario, esta dosis debe reducirse en un 30%.

El control de la terapia se efectúa con un buen seguimiento clínico y determinación de TSH en pleno tratamiento (no antes de 6 semanas de iniciada la terapia), la que debe presentar niveles entre 0.5-3.0 uUI/ml; la determinación de TSH no es un buen parámetro en el hipotiroidismo central, en el que además de la evaluación clínica se debe medir el T4 o T4 libre.

El control de TSH en el curso del tratamiento del Hipotiroidismo no debe efectuarse antes de 40 días de completar una dosis estable de L-Tiroxina.

Hay fármacos que disminuyen la absorción de L-Tiroxina, entre los que se encuentran la colestieramina, el hidróxido de aluminio, el sulfato ferroso y el sucralfato; o medicamentos que aumentan el clearance de la tiroxina como la rifampicina, fenitoína y carbamazepina.

HIPERTIROIDISMO

Drs. Gustavo Pineda, Jesús Véliz y Nelson Wohlk
Campus Oriente

El hipertiroidismo es una condición clínica en la que hay un estado hipermetabólico secundario a un exceso de hormonas tiroideas, desde el punto de vista de laboratorio se caracteriza por TSH < 0,1mIU/L con T4 y T3 sobre el rango normal de referencia. El hipertiroidismo subclínico sin embargo se define con una TSH bajo el límite inferior del rango de referencia con T4 libre y T3 plasmáticas dentro de rangos normales.

Los síntomas hipermetabólicos más frecuentes son: nerviosismo, mala tolerancia al calor, palpitaciones, baja de peso con apetito conservado, temblor de extremidades; el estado hipercatabólico es muy llamativo a nivel de la musculatura lo que produce fatigabilidad fácil y falta de fuerzas en la cintura escapular y pelviana lo que les dificulta subir escalas o a un microbús.

Al examen físico lo característico es el estado de ansiedad del paciente, mirada brillante, taquicardia (pulso en reposo sobre 90 x min.); en un 20% puede aparecer una fibrilación auricular (FA) como primera manifestación de hipertiroidismo, especialmente en pacientes mayores, generalmente hay una cardiopatía de base que puede descompensarse con la FA, bocio de tamaño y forma variable según sea el tipo de enfermedad, piel caliente y sudorosa, enflaquecimiento importante, reflejos osteotendíneos muy exaltados y el temblor distal de extremidades que puede dificultar la alimentación y la escritura.

Desde el punto de vista del laboratorio la captación tiroidea de yodo radioactivo está elevada lo que señala la hiperactividad de la glándula si bien hay casos en que ésta está muy baja como se señalará más adelante; a nivel sérico las hormonas tiroideas (T3, T4 y T4 libre) están elevadas (T3 sobre 170 ng/dL, T4 sobre 12.5 µg/dL y T4 libre sobre 1.8 ng/dL) en la mayoría de los casos. En menos del 5% T4 puede estar dentro de lo normal pero T3 se mantiene elevada, en estos casos se habla de Hipertiroidismo a T3 o T3 toxicosis. Lo más característico del estado hipertiroidico son los bajos niveles séricos de TSH (bajo 0.01 µU/mL). En estos momentos se considera que el examen a solicitar ante la sospecha de hipertiroidismo es la medición de TSH.

Dado que la etiología más frecuente de hipertiroidismo es un trastorno autoinmune, la determinación de anticuerpos es muy importante y serán analizados más adelante. Si se sospecha bocio nodular, además de la captación de yodo habría que hacer estudio morfológico con cintigrama o ecografía tiroidea. En ocasiones es necesario recurrir a otros exámenes como son la determinación de tiroglobulina (Tg) y de la βHCG (cadena beta de la gonadotropina coriónica). Tg está discretamente elevada en todas las patologías tiroideas por lo que no constituye un examen de rutina pero es necesario medirla en casos como la Tiroiditis subaguda dolorosa (en que está muy elevada, señalando el daño tisular de la enfermedad) y cuando se sospecha que el paciente está ingiriendo subrepticamente hormonas tiroideas con fines adelgazantes (en estos casos Tg está muy disminuida o ausente). En cuanto a la βHCG, es un examen básico para el diagnóstico de hipertiroidismo inducido por embarazo molar pues tiene propiedades TSH similares y explican el hipertiroidismo de las pacientes.

En cuanto a la clasificación del hipertiroidismo, hay varias pero a nuestro parecer habría dos que tendría importancia diagnóstica y terapéutica:

A.- Clasificación de acuerdo a la Captación Tiroidea de Radioyodo:

Captación elevada:	Bocio difuso hipertiroidico (Enf Basedow-Graves-Parry)
	Bocio multinodular hipertiroidico (Enf. de Plummer)
	Bocio uninodular hipertiroidico (Adenoma tóxico)
	Hipertiroidismo asociado a mola hidatidiforme
	Hipertiroidismo por tumor hipofisiario productor de TSH

Captación baja contraste) metabolitos	Tiroiditis Subaguda dolorosa (de Quervain) Tiroiditis Subaguda silente Tiroiditis post parto Administración de productos yodados (yoduro, medios de Administración exógena de hormonas tiroideas o sus
---	--

B. Clasificación según Causa del Hipertiroidismo (Chiovato et al 1995)

- | | |
|--|---|
| - Exceso de producción tiroidea | Bocio Difuso Hipertiroideo
Bocio Multinodular Hipertiroideo
Bocio Uninodular Hipertiroideo
Tumor productor de TSH
Mola Hidatiforme
Aporte excesivo de yodo (orgánico e inorgánico) |
| - Exceso de producción extratiroidea | Struma ovárico
Carcinoma folicular Metastático |
| - Destrucción tejido tiroideo | Tiroiditis subaguda
Tiroiditis silente
Tiroiditis inducida por amiodarona |
| - Aporte exógeno de hormonas tiroideas o sus metabolitos | Tirotoxicosis facticia
Iatrogenia (fines adelgazantes). |

Enfermedad de Basedow-Graves-Parry (Bocio difuso hipertiroideo).

Es la forma más frecuente de hipertiroidismo en la clínica diaria. Es una enfermedad de origen autoinmune en la que se producen anticuerpos contra el receptor de TSH simulando su acción estimulante (TRAb de la literatura inglesa= Thyroid receptor antibody). Clínicamente la tríada clásica es hipertiroidismo + bocio difuso + signos oculares, (además pueden asociarse con menor frecuencia a mixedema pretibial y acropaquia tiroidea), sin embargo, no siempre están todos presentes (bocio puede estar ausente en $\pm 10\%$, los signos oculares en el 40 a 60% de los casos). Respecto a los signos oculares, los más llamativos son la retracción palpebral, edema conjuntival (quemosis), protrusión del globo ocular (exoftalmo) y compromiso de los músculos extraoculares que dificultan la convergencia. El resto de las manifestaciones clínicas son las señaladas con anterioridad. Algunos de estos signos son patognómicos de Hipertiroidismo Autoinmune tales como el bocio difuso, orbitopatía, mixedema pretibial y acropaquia. La dermatopatía ocurre en el 1-2% de los pacientes y casi siempre asociada a oftalmopatía severa. Como se trata de una afección de origen autoinmune, la detección de anticuerpos en el suero constituye un aporte importante para el diagnóstico diferencial.

Como marcadores inespecíficos de trastorno autoinmune está los anticuerpos antitiroideos (ATA) es decir antitiroperoxidasa (antioTPO) y antitiroglobulina (antiTg) los cuales están presentes en el 75% y como marcadores específicos están TRAB, presentes en el 85-90% y la inmunoglobulina tiroestimulante (TSI) la cual se mide solo en forma experimental. Estos dos últimos son confirmatorios de la etiología del hipertiroidismo.

Bocio Nodular Hipertiroideo. Puede ser multinodular (BMH, Enfermedad de Plummer) o Uninodular (BUH, adenoma tóxico). El BMH se asocia a bocios nodulares de larga data y en áreas con deficiencia de Yodo. Recordar que la evolución natural de los bocios multinodulares eutiroideos (en los cuales se ha descartado el Cáncer de Tiroides) es hacia al hipertiroidismo, con una frecuencia anual de 2.5%. Respecto a los BUH, estos son nódulos únicos, generalmente > 3 cm. y que pueden confundirse con un nódulo sospechoso de cáncer. De aquí la importancia de realizar medición de TSH en todo bocio nodular, ya que la probabilidad de Cáncer de Tiroides es muy baja en los bocios nodulares hipertiroideos.

Tiroiditis subaguda también llamada Tiroiditis de Quervain pseudotuberculosa puesto que histológicamente hay células gigantes multinucleadas semejantes a las de Langhans. Es una patología de origen viral que compromete preferentemente al adulto joven en especial durante epidemias virales de los niños. Probablemente es una de las patologías endocrinas más frecuentes de ver en atención primaria pero, como se la desconoce, el paciente sufre las consecuencias durante largo tiempo con los diagnósticos más diversos. Clínicamente se caracteriza por un cuadro tipo gripal, con fiebre moderada y característicamente con dolor cervical irradiado a la región mastoidea; a estas manifestaciones se agregan las propias de un hipertiroidismo que puede ser muy intenso.

Al examen físico hay fiebre, taquicardia, sudoración y, lo más importante, bocio duro extraordinariamente sensible al tacto. El laboratorio típico es VHS muy elevada (habitualmente alrededor de 100 mm), hormonas tiroideas y Tg igualmente elevadas, TSH frenado y la captación tiroidea de radioyodo es muy baja. Es una afección autolimitada pues al cabo de 4 a 6 semanas los síntomas tirotóxicos desaparecen para evolucionar al hipotiroidismo (que puede ser poco aparente) para finalmente recuperarse totalmente alrededor de los 6 meses.

Hipertiroidismo del Embarazo. Es importante destacar que en el embarazo los niveles de T3 y T4 totales aumentan progresivamente desde su inicio y hasta la semana 20. Esto se debe al aumento en la síntesis de TBG por el hígado inducido por los estrógenos y disminución del clearance renal, la cual explica el alza de las hormonas tiroideas totales. Además la β HCG tiene efecto TSH-símil. De este modo es posible que la causa del hipertiroidismo en una embarazada sea por varias causas, pero destaca la Enf. De Graves ((80%) y el Hipertiroidismo gestacional transitorio (HGT) asociado a β HCG e Hiperemesis gravídica. Este último cuadro aparece al comienzo del embarazo y los niveles de β HCG se correlacionan directamente con los de T4L e inversamente con TSH. Clínicamente este cuadro difiere de la Enf. De Graves en varios aspectos: a) origen no autoinmune con ausencia de ATA y TRAB; b) ausencia de bocio; c) resolución en casi todos los pacientes a las 20 semanas; d) ausencia de otros signos de autoinmunidad tiroidea (oftalmopatía) y generalmente niveles bajos de T3, debido a la mayor frecuencia de vómitos, anorexia.

Hipertiroidismo asociado a amiodarona. Puede ocurrir hasta en un 23% de pacientes que reciben esta droga, especialmente en áreas con deficiencia de Yodo. Se divide en Tipo I y Tipo II. La Tipo I ocurre generalmente en un tiroides previamente enfermo, especialmente bocio nodular y se produce por aumento de la síntesis y liberación de hormonas; es inducida por el exceso de yodo. La Tipo II es una tiroiditis destructiva que produce liberación de hormonas tiroideas preformadas. La distinción entre ambas es difícil muchas veces y en general la tipo I tienen captación baja o normal, aumento del flujo al eco doppler color, este último examen considerado el de mayor utilidad para diferenciar ambas entidades. La tipo II siempre cursa con captación baja de Yodo, hay disminución del flujo sanguíneo al eco doppler color y niveles más elevados de IL-6.

Alternativas terapéuticas de las etiologías más frecuentes.

Bocio Difuso Hipertiroideo: Existen 3 terapias para el tratamiento del Bocio Difuso Hipertiroideo: 1) Drogas antitiroideas (DAT), que actúan inhibiendo la producción de hormona tiroideas: propiltiouracilo (PTU) y tiamazol 2) el radioyodo 3) la cirugía (estas 2 últimas actúan reduciendo masa tiroidea). Tienen indicaciones y contraindicaciones, además, un porcentaje variable de fracasos o complicaciones derivadas de ellas. No hay consenso respecto a cuál de ellas indicar en primera instancia. La elección del tratamiento a utilizar debe hacerse de común acuerdo con el paciente luego que éste reciba una completa información de parte del médico tratante. Obviamente a una mujer embarazada no se tratará con radioyodo.

En general se piensa que lo mejor es iniciar la terapia con drogas y luego observar la evolución. La droga que actualmente se prefiere es el tiamazol (derivado del carbimazol). Es de elección ya que se puede usar solo una vez al día, produce menos efectos colaterales que el PTU (hepatitis, vasculitis) y tiene mayor potencia en la inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas, Además por no tener efecto radio protector, si se requiere de tratamiento con radioyodo, este fármaco se puede suspender 1- 2 días antes. La única contraindicación es el embarazo, ya que se ha asociado a mayor riesgo de

malformaciones fetales (aplasia cutis, atresia anal) y en este caso la droga a usar será el PTU. El principal problema con las DAT es que producen remisión en no más del 45% de los casos, por lo tanto, para la mayoría de los casos el radioyodo será el tratamiento definitivo. Está indicado sobre todo en pacientes mayores.

Como terapia coadyuvante son útiles los betabloqueadores pues permiten aliviar al paciente de los síntomas en espera que la terapia definitiva actúe.

Bocio Uni o Multinodular Hipertiroideo: En estos casos las drogas antitiroideas no permiten la curación de la enfermedad y solo son útiles para un control temporal del hipertiroidismo mientras se espera la terapia definitiva que es radioyodo y en algunos casos cirugía.

Tiroiditis subaguda: El tratamiento de elección es el uso de antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, AINES), en casos severos puede recurrirse a los corticoides. Además debe asociarse el uso de betabloqueadores para controlar las manifestaciones simpáticas del hipertiroidismo. Por razones obvias ni las drogas antitiroideas ni el radioyodo tiene indicación.

Hipertiroidismo del embarazo (gestacional transitorio): solo betabloqueadores y antieméticos.

Hipertiroidismo inducido por Mola (muy raros): Se confirma por eco ginecológica y elevación de β HCG (niveles mucho más elevados que en el HGT); la única forma de controlar esta afección es procediendo al vaciamiento uterino en forma inmediata; los betabloqueadores serían útiles pues el efecto de la beta HCG es duradero y es necesario controlar la taquicardia y otros síntomas simpáticos.

Hipertiroidismo inducido por Amiodarona: Por razones obvias, lo primero que hay que hacer es suspender el medicamento y administrar drogas antitiroideas solas o en combinación con perclorato (Tipo I); lo habitual es que al cabo de 6 meses la afección está controlada, aunque la terapia ablativa es una opción válida para la tipo I, especialmente si la captación es normal. En el caso de la Tipo II (tiroiditis), el uso de corticoides es generalmente necesario. En ambos tipos autores europeos recomiendan la tiroidectomía total (previa preparación con ácido yopanoico) cuando estas son refractarias a los tratamientos ya citados. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes, son de edad avanzada y con varias patologías que contraindican la cirugía.

SITUACIONES ESPECIALES:

Oftalmopatía tiroidea: Se caracteriza por un aumento de volumen de los músculos extraoculares y del tejido conectivo retroocular. Se produce en el contexto de patología tiroidea autoinmune, especialmente Enf. de Graves. Clínicamente se manifiesta por exoftalmo que en general es bilateral pero ocasionalmente puede ser unilateral, paresia o parálisis de músculos extraoculares, edema palpebral y quemosis. En casos severos puede haber compromiso visual por compresión del nervio óptico. Si bien la mayoría de los casos se presentan en concomitancia con el hipertiroidismo, la oftalmopatía puede preceder a este o presentarse incluso años después. En estos casos debe hacerse diagnóstico diferencial con otras causas de infiltración bilateral de la órbita (linfoma por Ej.) y en el caso de ser unilateral con tumores orbitarios. Es útil el TAC de órbita para el diagnóstico diferencial y la determinación de anticuerpos antitiroideos y TRAb, que pueden estar positivos. El curso clínico de la oftalmopatía no siempre sigue al del hipertiroidismo y en ocasiones, a pesar de un control adecuado de la tirotoxicosis, la oftalmopatía es severa y requiere terapia con corticoides en altas dosis y/o cirugía y/o radioterapia.

Hipertiroidismo subclínico: se define por TSH $< 0,5\text{mU/L}$ o < 0.1 (con técnica ultrasensible) y T4L y T3 normales. En la evaluación del paciente se deben excluir otras causas de disminución de TSH como son el embarazo normal, síndrome eutiroideo enfermo, uso de dopamina o dobutamina y corticoides en dosis altas. Es más frecuente en mujeres, ancianos, pacientes con baja ingesta de yodo, ingesta de amiodarona, fibrilación auricular y aquellos con antecedentes de bocio. La evaluación deberá incluir una captación y cintigrama tiroideo, los cuales diferenciarán tiroiditis destructiva de la Enf. De Graves o bocios nodulares. Un panel de expertos recomienda que se considere tratamiento cuando la TSH es < 0.1 , en aquellos pacientes con Enf. De Graves o bocio nodular. Especial preocupación

debe tomarse en pacientes con riesgo de fibrilación auricular y osteopenia en pacientes mayores. Específicamente el tratamiento debe considerarse en todo paciente con estas patologías cuya edad es mayor de 60 años los cuales de por sí tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca, osteopenia u osteoporosis. En aquellos más jóvenes con TSH < 0.1 se les puede ofrecer tratamiento u observación, dependiendo de las características individuales.

Tormenta tiroidea: constituye una emergencia médica y se presenta clínicamente como hipertiroidismo severo acompañado de fiebre, compromiso de conciencia e insuficiencia de otros sistemas (cardiovascular, hepático, renal). Debe ser sospechado y tratado precozmente cuando se presenta algún elemento clínico mencionado ya que su mortalidad es muy alta. El tratamiento se basa en el rápido bloqueo de la producción y acción de las hormonas tiroideas, combinando yodo, corticoides y propanolol. En algunos centros se utiliza asociado el propiltiouracilo aunque su acción no es inmediata.

Parálisis periódica tirotóxica: es un cuadro poco frecuente que solo se asocia a la enfermedad de Graves. Se desencadena por ejercicio o comidas ricas en carbohidratos o sodio. El ataque puede ser generalizado o localizado (especialmente cuando se gatilla por ejercicio) y dura minutos, horas o incluso días. Los episodios se asocian a hipokalemia o a kalemias en rango normal bajo. El tratamiento consiste en la administración parenteral de potasio, con lo que cede el brote y evitar los factores gatillantes. No recurre una vez controlado el hipertiroidismo.

ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR.

Dr. Jesús Veliz L. y Nelson Wohlk G.
Campus Oriente

La incidencia de nódulos tiroideos es variable, dependiendo de la población analizada y del método empleado. La frecuencia de los nódulos aumenta con la edad, exposición a radiación o en áreas con déficit de yodo. En Estados Unidos (USA), la incidencia de nódulos tiroideos detectados por palpación es 0,1% por año, con una prevalencia de 4 a 7% en la población general y 30 a 50% al ser evaluadas por ecografía o en autopsias. Ante la presencia de un bocio uninodular, cuando se realiza ecografía, 50% resultan ser multinodulares. De los nódulos detectados por cualquier método, 5 a 10% resultarán malignos.

Los nódulos tiroideos pueden ser uninodular (BUN) cuando se palpa un único nódulo sin palpar el resto de la glándula y multinodular (BMN) dado por la existencia de varios nódulos o por la palpación de un nódulo junto al resto del tiroides. En este caso es importante consignar cuando un nódulo es predominante dentro de un bocio multinodular. También se ha acuñado el término de incidentaloma para aquellos nódulos no palpables, menores de 1 cm, encontrados como hallazgo de un procedimiento radiológico o quirúrgico.

EVALUACION DE UN PACIENTE CON BOCIO

CLINICA

Motivo de consulta: La gran mayoría de los nódulos tiroideos son asintomáticos. Habitualmente dentro de una consulta por otro motivo, el médico palpa uno o más nódulos al examinar el cuello. Menos frecuentemente el paciente consulta por aparición de aumento de volumen cervical anterior o por otros síntomas tales como dolor, disfonía, disfagia, o síntomas de hiper o hipotiroidismo. Todos los nódulos tanto benignos como malignos suelen ser asintomáticos y de crecimiento lento, y sólo se hacen dolorosos si hay infección (Tiroiditis aguda en concomitancia o no con fístula del seno piriforme) crecimiento rápido, hemorragia intranodular o inflamación.

Es muy importante establecer si existen factores que aumenten la probabilidad de que el nódulo corresponda a un cáncer:

Edad: Los nódulos que aparecen en menores de 20 años de edad o sobre los 60 años deben ser considerados sospechosos de malignidad.

Sexo: Los nódulos benignos son más frecuentes en la mujer, su presencia en el hombre debe ser considerada sospechosa de malignidad.

Nódulo en paciente con diagnóstico de hipertiroidismo por Enfermedad de Graves Basedow

Síntomas asociados: la presencia de disfonía o disfagia orientan a malignidad.

Antecedentes remotos:

Historia de irradiación de cabeza o cuello, se asocia a malignidad.

Historia familiar de neoplasias tiroideas

Existen algunos factores que hacen más probable que un nódulo sea benigno como el antecedente de haber sido tratado en el pasado por patología tiroidea, el antecedente de vivir o haber vivido en zona endémica de bocio (por carencia de yodo o ingesta de bocígenos) y el que exista historia familiar de tiroiditis crónica autoinmune.

Al examen físico se debe consignar: presencia de cicatrices, signos inflamatorios (tiroiditis supuradas o cáncer inflamatorio), alteraciones del flujo venoso cervical (presencia de grandes aumentos de tamaño tiroideo, signo de Pemberton)), signos de compresión o desviación traqueal. En la palpación es importante la localización, tamaño, forma, consistencia, sensibilidad, fluctuación y movilidad de las lesiones encontradas. La palpación de un nódulo duro, fijo a planos, con bordes poco nítidos orienta más a malignidad. Además se debe buscar adenopatías regionales que pueden estar comprometidas en el caso de las neoplasias malignas. La voz bitonal por compromiso del recurrente y parálisis de cuerda vocal es más frecuente en el cáncer. El examen físico completo es de gran importancia

para descartar la presencia de signos y síntomas tanto de hipertiroidismo, hipotiroidismo y metástasis.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los factores etiológicos que determinan el desarrollo de nódulos benignos únicos o múltiples son complejos resultando de la interacción de factores ambientales, genéticos y endógenos. La TSH ha sido implicada en la patogenia por ser un factor de crecimiento tiroideo. También se han implicado inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo lo que sugiere una alteración autoinmune subyacente. El déficit de yodo, en áreas geográficas de carencia, es una de las principales causas de desarrollo de bocio. Dentro de los factores endógenos, la predominancia en el sexo femenino ha sido atribuida a la presencia de estrógenos.

FACTORES DE RIESGO DE MALIGNIDAD DEL NODULO

Edad: < 20 años y > 60 años; Sexo masculino: dos veces más riesgo; Presencia de disfonía o ronquera; Historia de irradiación al cuello durante la niñez o adolescencia; Nódulo firme, duro, irregular, fijo o de crecimiento rápido; Presencia de adenopatía cervical; Antecedentes familiares de Cáncer.

CLASIFICACION DE LOS BOCIOS SEGÚN FUNCION TIROIDEA

1.- Bocios Uninodulares

Hipertiroideos: nódulo tóxico, tiroiditis subaguda dolorosa focal.

Eutiroideos: Hiperplasia Nodular coloidea, Quiste coloideo, Tiroiditis aguda, Adenomas, Cáncer de Tiroides.

Hipotiroideos: poco frecuentes, en el contexto de tiroiditis crónica en donde se deberá descartar la presencia de Cáncer de tiroides

2.- Bocios Multinodulares

Hipertiroideos (también llamado Enfermedad de Plummer) característica de los bocios de larga data en pacientes de mayor edad.

Eutiroideos (Hiperplasia Nodular coloidea, Cáncer de Tiroides, bocios dishormonogénicos)

Hipotiroideos (similar a las causas de Bocios Uninodulares Eutiroideos).

3.- Bocios Difusos

Hipertiroideos (Enf. De Basedow Graves, Tiroiditis Subaguda dolorosa o Enf. De Quervain, Tiroiditis subaguda silente, Tiroiditis posparto)

Eutiroideos: Tiroiditis Crónica, deficiencia de yodo

Hipotiroideos: Tiroiditis Crónica, Linfoma de Tiroides, Tiroiditis de Riedel.

EXAMENES LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LOS NODULOS

Para todos los pacientes debe realizarse un estudio mínimo para evaluar la función tiroidea.

Sugerimos la determinación de TSH ultrasensible. En la gran mayoría de los casos, no se justifica solicitar T3, T4 o T4 libre. Si la TSH está en valores subnormales (< 0.6 mUI/l) o suprimida, se sugiere evaluar hormonas tiroideas (T3 y T4L) y buscar la etiología del hipertiroidismo.

Los nódulos hiperfuncionantes tienen un riesgo de cáncer mucho menor y pueden no requerir una punción biopsica. Si se encuentra un hipotiroidismo, éste deberá ser tratado y repetir la ecografía una vez alcanzado el eutiroidismo y dar un tiempo razonable (6 a 12 meses) al tejido tiroideo para adaptarse a un status hormonal normal que revierta una posible hiperplasia focal.

No es necesario solicitar la determinación de anticuerpos antitiroideos para la toma de decisión del manejo de la patología nodular del tiroides, ya que los pacientes con tiroiditis crónica presentan similar incidencia de cáncer tiroideo que la población general. Tampoco resulta de utilidad la realización de cintigrama tiroideo ya que no permite la discriminación de defectos pequeños y, aún más, el valor predictivo de un nódulo frío para cáncer es menor a 10%. Aun en los nódulos palpables, el cintigrama sólo tiene utilidad en la evaluación de pacientes con TSH < a 1 mUI/l. Tampoco se justifica la medición rutinaria de tiroglobulina sérica, ya que puede estar elevada en cáncer tiroideo o hipertiroidismo, pero valores bajos no excluyen malignidad.

Un aspecto diferente y que es motivo de controversia corresponde a la determinación de calcitonina sérica rutinaria en pacientes con nódulos tiroideos. En nuestro medio, la medición rutinaria de calcitonina como método de tamizaje en patología nodular sería de un costo muy elevado (\$ 5.000.000 para detectar un caso), por lo que no podemos recomendarlo en la rutina de los estudios de los nódulos tiroideos. Otro aspecto controversial es la ecografía tiroidea. P

Para muchos a todo paciente con Nódulo tiroideo se debería solicitar ecografía ya que ello permitiría la detección de otros nódulos o serviría para guiar la aguja, especialmente cuando hay varios nódulos o en aquellos nódulos menores a 1 cm. no palpables (incidentalomas) en los cuales la punción no puede hacerse de otra manera. También la ecografía entrega información útil respecto a la sospecha de malignidad, aunque ninguno de ellos es patognomónico con la excepción del hallazgo de adenopatía cervical. Estos son: hipoecogenicidad, presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares; halo periférico grueso, irregular o ausencia de éste, adenopatías satélites y alto flujo intranodular al doppler. Por otra parte, la ausencia de estas características y la presencia de calcificaciones gruesas sugieren benignidad.

PUNCION ASPIRATIVA CON AGUJA FINA

Es el examen más importante en el estudio de un nódulo eutiroideo, luego de haber confirmado que el paciente está eutiroideo. Este procedimiento no requiere de anestesia ya que en general se hace con una aguja fina (Calibre 21-23) para obtener material celular que es fijado para estudio citológico. Las limitaciones del método son la necesidad de un citólogo entrenado, la eventual necesidad de repetir la punción si se obtiene material inadecuado y la imposibilidad del método para diferenciar lesiones foliculares malignas y benignas (adenoma vs. carcinoma folicular). Además cuando el nódulo es quístico permite su vaciamiento y puede ser un procedimiento terapéutico. El procedimiento tiene una sensibilidad de 90 a 95% (capacidad para diagnosticar cáncer) y especificidad de 85% (capacidad para excluir pacientes sin cáncer) en manos experimentadas.

Los resultados de las punciones varían de acuerdo a la experiencia del lugar, pero en nuestro medio resulta en: Cáncer 5- 10%, Sospechosas 10 a 20 % (de las cuales el 20% resultan finalmente ser Cánceres), inadecuadas 5- 20% y en las cuales hay que repetir el procedimiento, idealmente bajo ecografía) y benignas en el 70%. Para el estudio dirigido de los nódulos encontrados incidentalmente, recomendamos: Quistes simples pequeños: no deberían estudiarse. Nódulos de hasta 10 mm, en general, observación periódica. Nódulos >10 mm: punción bajo visión ecográfica para realizar estudio citológico o histológico. Las posibles excepciones a este planteamiento son las siguientes: Nódulos de 5 a 10 mm en niños o en pacientes con factores de riesgo establecido (radiación previa, cáncer tiroideo familiar, embarazadas, etc.) o que presenten características ecográficas muy sospechosas de malignidad deberán ser puncionados bajo ecografía.

Radiología convencional: es útil solo en forma indirecta al permitir observar en una radiografía cervical simple desviación o compresión de la tráquea y calcificaciones intratiroides.

TAC –Resonancia nuclear magnética: Son exámenes de alto costo que no ofrecen ventajas sobre la ecografía en el estudio de nódulos tiroideos.

TRATAMIENTO

Todo nódulo mayor de 4 cm debería, en la mayoría de los casos, ser enviado a cirugía independiente del resultado de la citología, pues el número de falsos negativos aumenta con el tamaño. El estudio histológico o citológico de la muestra obtenida por punción de un nódulo tiroideo nos entrega información sobre si éste es benigno, maligno o sospechoso de malignidad. En cualquiera de estos 2 últimos casos, la conducta será la cirugía. Si la biopsia es benigna y el nódulo es menor de 3 cm., el paciente debe ser seguido. Podría iniciarse tratamiento con levotiroxina (previa determinación de TSH), en pacientes con bocio uninodular y nódulo < 1-1.5cm., en las dosis necesarias para alcanzar niveles de TSH a 0,5-1,0 mUI/l. Este tratamiento está recomendado sólo en pacientes jóvenes y sin patología agregada. No se sugiere la administración de hormona tiroidea en condiciones en la que ésta pueda condicionar o agravar patologías (pacientes mayores, mujeres posmenopáusicas y en riesgo de osteoporosis, pacientes con enfermedades cardiovasculares).

No existen evidencias que demuestren la eficacia del tratamiento con hormonas tiroideas en los bocios multinodulares. Aún más, el dar hormona tiroidea a un paciente mayor con bocio multinodular incrementa el riesgo de hipertiroidismo que se tienen los bocios multinodulares y, por ende, mayor frecuencia de arritmias. Si el tratamiento es efectivo, es decir hay disminución del tamaño nodular, puede mantenerse indefinidamente, controlando la TSH para no inducir un hipertiroidismo. Si no se observa efecto al cabo de un año, se sugiere suspenderlo. A pesar de esta práctica de tratamiento, la literatura no demuestra que sea muy efectivo con casuísticas que muestran una reducción del tamaño del nódulo en 17% de los casos pero crecimiento en 10%.

Otros tratamientos:

En aquellos pacientes de edad avanzada o con contraindicaciones para la cirugía y presencia de Bocio Multinodular, se podría tratar con ^{131}I en dosis altas. Una nueva droga que permitiría usar dosis menores de ^{131}I es la TSH recombinante (Thyrogen®). También en aquellos bocios uninodulares especialmente quísticos, la inyección intranodal de alcohol absoluto también ha probado su efectividad. Importante es descartar previamente la presencia de Cáncer tiroides.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN A ENDOCRINOLOGO:

En general los pacientes deben ser manejados por el endocrinólogo. El paciente puede derivarse con TSH y ecografía de tiroides

CANCER DEL TIROIDES

Dr. Miguel Domínguez – Endocrinología
Dr. Roberto Volpato – Cirugía
Campus Occidente
Actualizado por Dr. Nelson Wohlk G. Campus Oriente

El Cáncer del Tiroides constituye menos del 1% de todos los cánceres. Su incidencia anual es de 0,5-10 casos/100,000 hab. lo que en USA se esperan 25,690 casos para el año 2005 y su incidencia ha aumentado 240% entre los años 1995 y 2000 y su mortalidad ha disminuido más de un 44%. En el año 2002 fallecieron en Chile 81,080 personas de las cuales 90 (0,1 %) tuvieron como causa el cáncer de tiroides. Poco frecuente en niños y adolescentes, siendo la edad peak de 40 años en la mujer y 60 años en el hombre. Es la neoplasia maligna más frecuente en el sistema endocrinológico, correspondiendo al 90% de éstas. La evolución del Cáncer de Tiroides es extremadamente lenta y poco agresiva cuando se trata de un Ca. diferenciado (folicular o papilar), pero puede ser rápidamente mortal si se trata de un Ca. Anaplástico.

CLASIFICACIÓN DE LOS CÁNCERES TIROIDEOS:

Células foliculares: 80% Cáncer Papilar, 11% Cáncer Folicular, 3% Cáncer Folicular Oncocítico (Hürthle), 2% Anaplástico.

Células Parafoliculares: Cáncer Medular Esporádico y familiar 4%

Otros: Linfoma (MALT)

Factores de riesgo de Cáncer tiroides: ↑ Cáncer Papilar por irradiación externa de cuello; ¹³¹I y otros radioisótopos del yodo de vida media corta, tiene efecto tumorigénico, demostrado por ↑ incidencia de Cáncer Papilar después de 5 años del accidente de Chernobyl. SIN EMBARGO EL USO DE ¹³¹I CON FINES DIAGNÓSTICOS O TERAPEÚTICOS NO INCREMENTA EL RIESGO. Incremento relativo de riesgo Cáncer Folicular y Anaplástico en áreas deficientes de Yodo,

ETIOLOGIA DEL CANCER TIROIDEO

La experiencia de la tragedia de Chernobyl, en 1986. El aumento de cáncer tiroideo en Bielorrusia y Ucrania después del desastre nuclear de Chernobyl, que se manifestó ya a los 4 años después del accidente, es una consecuencia de la exposición a yodoradioactivo. El efecto de la radiación estaría dada por la generación del oncogen RET/PTC, en el cual uno de los genes involucrados en la carcinogénesis del tiroides (RET) se une a otros genes para dar origen al gen RET/PTC, el cual es específico para el cáncer papilar, siendo el subtipo RET/PTC3 el que más se asocia al efecto de la radiación.

Síndromes familiares No Medulares: Papilar familiar (5%), Síndrome de Gardner (Poliposis Adenomatosa Familiar), Síndrome de Cowden (mama, hamartomas), Complejo de Carney (neoplasias hipofisarias, suprarrenales, lentiginosis).

Síndromes Hereditarios Medulares: Neoplasia Endocrina tipo 2A, 2B y Cáncer Medular Familiar. Igualmente, se ha asociado la carencia de Yodo y las cifras elevadas de TSH con mayor prevalencia de Ca. Folicular de Tiroides.

Factores de riesgo de malignidad ante un nódulo tiroideo: Edad: < 15 y > 60 años, Sexo masculino: dos veces más riesgo; presencia de disfonía o ronquera; historia de irradiación al cuello durante la niñez o adolescencia; nódulo firme, duro, irregular, adherido o de crecimiento rápido; presencia de adenopatía cervical; antecedentes familiares de Cáncer tiroides o de síndrome familiares ya citados.

FACTORES PRONÓSTICOS

En el estudio de Base de datos de Cáncer Nacional de USA (NCDB) la supervivencia a 10 años para el Cáncer Papilar, folicular y de Hürthle fue de 93%, 85% y 76% respectivamente. Aunque el Cáncer Anaplástico es invariablemente letal, la mayoría de las muertes se deben a las formas diferenciadas ya que ellas dan cuenta del 95% de todos los casos de Cáncer Tiroides.

Dependiendo de la terapia inicial, 30% de los Cánceres recurren en algún momento, y el 66% lo hace en la primera década. La recurrencia es mayor en aquellos menores de 20 años o mayores de 60 años.

EDAD, ESTADIO Y SEXO: aunque muchos factores influyen el resultado final, los dos factores más importantes son la edad en el momento de la cirugía y el estadio tumoral (TNM). La edad es el factor pronóstico más importante de mortalidad. Ella aumenta después de los 40 años y este aumento se hace más pronunciado después de los 60 años. El pronóstico es menos favorable en hombres que mujeres pero la diferencia es mínima

FACTORES TUMORALES QUE AFECTAN EL PRONÓSTICO

Histología: para el papilar las variantes anaplásticas, células altas, columnares y variante difusa esclerosante son las de peor pronóstico. Para el folicular la invasión vascular es un factor más agresivo que la invasión de la cápsula (esto obviamente se hace con la pieza quirúrgica ya que la punción con aguja fina no distingue estos aspectos).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Cáncer Papilar: se presenta con más frecuencia en la 3ª y 4ª décadas de la vida, de preferencia en mujeres (proporción 8:1). El Cáncer papilar en el 30- 50% de los casos es multifocal y bilateral. Se suele diseminar por vía linfática dando metástasis ganglionares en forma precoz y frecuente (hasta 35-50 % cadena ganglionar central e ipsilateral). Igualmente puede presentar metástasis a distancia en forma precoz y/o tardía; en orden decreciente: Pulmón (en el 5-10% de los adultos y 15-25% de los niños), huesos y tejidos blandos (cerebro e hígado).

CANCER FOLICULAR:

El diagnóstico del Ca. Folicular con mínima invasión es el más difícil. La malignidad está dada por el compromiso capsular y/o vascular. Cuadro clínico: Habitualmente se presenta como un nódulo único de crecimiento lento, y a veces con metástasis a distancia: por vía hematogena al pulmón y a los huesos. Solo un 10% son metastizan a ganglios.

CANCER FOLICULAR HÜRTHLE. No se diferencian clínicamente del folicular, aunque la presencia de metástasis ganglionares es mayor (25%).

CANCER ANAPLASTICO:

Es un tumor epitelial maligno con alto grado de indiferenciación celular (también llamado Ca. Indiferenciado). Semeja un sarcoma y puede presentar células gigantes, células pequeñas y fusiformes. Puede derivar de un Ca. Tiroideo diferenciado que sufre un proceso de dediferenciación. Compromete principalmente a pacientes sobre los 70 años, en especial en zonas de carencia de yodo y se presenta como un bocio voluminoso, duro, de rápido crecimiento, con nódulos adheridos a planos vecinos, a veces dolorosos; acompañados de ronquera, disfagia, disfonía y disnea; por invasión precoz de las estructuras cervicales vecinas, con linfonodos metastásicos bilaterales. La mayoría de los pacientes fallecen antes del año de efectuado el diagnóstico, a pesar del tratamiento efectuado.

CARCINOMA MEDULAR:

Fue descrito sólo en 1977 (antes eran catalogados como Carcinomas Anaplásticos). Se originan de las células parafoliculares del tiroides y se identifican por su estroma sólido con infiltrados con Amiloide que invade la célula (y es Calcitonina polimerizada). El Ca medular usualmente secreta Calcitonina que constituye un marcador hormonal para el tumor y puede detectarse en la sangre. El tumor puede secretar, además de Calcitonina, Antígeno carcino-embriionario, Histaminasa, Serotonina, Dopa-decarboxilasa, Neurotensina, Prostaglandina, Somatostatina. Este tumor puede tomar dos variantes: esporádica: es generalmente unilateral, se presenta en la 5ª - 6ª década y por definición no hay antecedentes familiares ni otras manifestaciones del síndrome de NEM 2 (feocromocitoma e hiperparatiroidismo, hábito marfanoide, etc.) La forma hereditaria es generalmente multifocal y bilateral, se presenta mucho antes que la esporádica (2ª - 4ª década), presentando un estado premaligno llamado hiperplasia de células C (ver Neoplasias Endocrinas Múltiples).

En el cáncer medular el compromiso ganglionar está presente en el 50-70% cuando el tumor es > 1cm. De acuerdo con la historia natural de la enfermedad 30% de los pacientes presentan metástasis

a distancia (especialmente pulmón, mediastino, hueso e hígado) durante su evolución y la mortalidad a 10 años es de 60% para las formas esporádicas y 20-30% para las hereditarias. (para mayor detalle ver capítulo de Neoplasia Endocrina Múltiple.)

ESTUDIO

El estudio generalmente comienza con la evaluación de uno o varios nódulos tiroideos (ver clase de Nódulo Tiroideo), siendo la punción tiroidea con aguja fina, el examen más importante y previa evaluación de la funcionalidad de éste. Cabe resaltar la importancia de la Punción Tiroidea con Aguja Fina que por sensibilidad y especificidad es el método diagnóstico más seguro y con mejor relación costo beneficio para efectuar el diagnóstico de cáncer tiroideo.

Una vez hecho el diagnóstico de Cáncer de Tiroides, el paciente deberá contar con una ecografía de tiroides para visualizar la presencia de metástasis y una Radiografía de Tórax para descartar la presencia de metástasis y Resonancia de Cuello ante sospecha de invasión traqueal o lesiones fijas o subesternales). SE DEBE EVITAR PEDIR TAC YA QUE EL MEDIO DE CONTRASTE IMPEDIRA O RETARDAR EL TRATAMIENTO CON ¹³¹I.

TRATAMIENTO DEL CANCER DIFERENCIADO DEL TIROIDES

El tratamiento del cáncer diferenciado y medular del tiroides debe ser primariamente Quirúrgico.

Tratamiento Quirúrgico: dado la alta frecuencia de multifocalidad y bilateralidad del Cáncer Papilar, se debe realizar la Tiroidectomía total independientemente del tamaño del cáncer. Deberá efectuarse también exploración de los ganglios de los territorios VI (central) y II-V (laterales) y resección de estos si hay compromiso. En el Cáncer folicular el procedimiento es semejante aunque a veces el diagnóstico no se hace con la biopsia rápida (congelada) y el paciente es sometido solo a una lobectomía. En estos casos si el tumor fue < 3 cm y mínimamente invasor, podría no ser necesario completar la cirugía, si se toma en cuenta además que el Cáncer folicular raramente es bilateral. El problema mayor de no completar la cirugía es que el seguimiento se ve afectado. En todo paciente con Cáncer Medular deberá realizarse a lo menos disección ganglionar central e ipsilateral.

Complicaciones precoces de la Cirugía Tiroidea.

Hematoma cervical, lesión del nervio recurrente, hipoparatiroidismo.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO CON RADIOYODO (ABLATIVO)

Después de la Tiroidectomía suele persistir tejido tiroideo y/o tumoral remanente que es necesario eliminar, puesto que la técnica quirúrgica no es capaz de hacerlo en todas las ocasiones. El yodo radiactivo se administra por vía oral, disuelto en agua o en una cápsula con una sal sólida, previa preparación del paciente (dieta pobre en Yodo) y con nivel de TSH > 30mUI/l. El paciente que recibe una dosis terapéutica de ¹³¹I debe hacerlo en una institución autorizada para ello y después permanecer aislado aproximadamente por 7 días. A los 7 días deberá realizarse un rastreo sistémico aprovechando la dosis terapéutica. El tratamiento deberá hacerse en todos los pacientes en los cuales se hizo tiroidectomía total, exceptuando aquellos pacientes con microcarcinoma tiroideo (≤ 1 cm.) unifocal, bien diferenciado, sin compromiso de la cápsula y sin metástasis ganglionares o a distancia (este aspecto es discutible ya que algunas instituciones dan radioyodo a los microcarcinomas).

RADIOTERAPIA EXTERNA:

Su empleo está limitado a los pacientes con cánceres indiferenciados en etapas en que no responden a la terapia con I131 o en aquellos pacientes con Cáncer diferenciado de mayor edad con gran compromiso ganglionar, extensión extratiroidea (T4= invasión de músculo, grasa o tráquea).

SEGUIMIENTO

TIROGLOBULINA COMO MARCADOR TUMORAL

La determinación niveles séricos de Tiroglobulina ultrasensible es un método sensible para la detección de recurrencia o metástasis en el seguimiento de los cánceres diferenciados tratados. Se deberá medir concomitantemente la presencia de Anticuerpos antitiroideos (AcTg) ya que ellos pueden interferir en la interpretación de la Tg sérica. En general se hace a los 3- 6 meses dependiendo del estadio y por sobre todo a los 6-12 meses en ausencia de hormonas tiroideas (Tg

estimulada) ya que un 20% de pacientes con Tg no detectables medida con terapia hormonal, elevarán Tg al estimularla mediante la suspensión. Las metástasis generalmente se encuentran localizadas en la región cervical. Concomitantemente se hará rastreo sistémico con dosis de 4mCi.

IMPORTANCIA DE LA ECOGRAFIA

La ecografía cervical (no tiroidea) es una excelente herramienta para el seguimiento del Cáncer de Tiroides ya que permite detectar precozmente la presencia de metástasis ganglionares. Ante la sospecha de un ganglio sospechoso este deberá puncionarse.

TERAPIA DE SUPRESION CON HORMONA TIROIDEA

Debe efectuarse con Levo-tiroxina sódica, a dosis más alta (2,2 µg/Kg de peso) que la que se usa para el tratamiento de los hipotiroidismos. Los niveles de TSH a alcanzar dependerán del estadio en el cual se etapificó al paciente. En general para pacientes de bajo riesgo bastarán niveles de 0.5-a-0.1 mUI/l y para aquellos de alto riesgo o con metástasis a distancia la TSH deberá estar entre 0,1- 0,05 mUI/l. Esta modalidad tiene por finalidad evitar el estímulo de crecimiento que tiene la TSH sobre las células tumorales. Está demostrado que esta modalidad ayuda en la supervivencia del paciente.

El paciente portador de un cáncer tiroideo debe ser controlado por el especialista por toda la vida ya que se ha visto recidiva hasta 30 años después de la cirugía.

HIPERCALCEMIA

Dra. Sofía Oviedo
Hospital Clínico (Campus Norte)

Los niveles normales de calcemia van de 8.5 a 10.5 mg/dl, con algunas variaciones dependiendo del laboratorio. Se considera hipercalcemia leve si es < 12, moderada entre 12 y 14 y severa > 14 mg/dl. Sin embargo, en pacientes con hipoalbuminemia, el valor de la calcemia puede estar subvalorado. Esto se puede evaluar mediante la fórmula para calcio corregido = $\text{Calcemia total} + 0.8 \times (4.0 - \text{Albúmina (g/dl)})$. Otros factores que pueden afectar los niveles son las variaciones de pH. Esto compromete especialmente al calcio iónico y no al total. La acidosis aumenta el calcio iónico y la alcalosis lo disminuye.

Las manifestaciones clínicas de hipercalcemia dependerán de la edad del paciente (los ancianos son más sensibles a pequeños cambios de calcemia), la enfermedad primaria, patología asociada, tiempo de evolución y niveles de calcemia.

Los síntomas y signos pueden derivar del compromiso de diferentes sistemas:

Neurológicos: Es uno de los compromisos más frecuentes ya que un nivel óptimo de calcio es necesario para una función normal neurológica. Los síntomas incluyen somnolencia, depresión, confusión hasta el coma.

Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, constipación. En algunos casos más raros, pancreatitis o úlcera péptica.

Renales: Alteración en la capacidad de concentración urinaria, poliuria, polidipsia, nefrocalcinosis y litiasis renal.

Cardiovasculares: La hipercalcemia aumenta el tiempo de repolarización cardíaco. Acortamiento de QT en el electrocardiograma. Bradicardia y bloqueo de primer grado también se pueden presentar.

Los síntomas y signos dependerán del nivel de calcemia, siendo en general más acentuados en la medida que la calcemia sea mayor, especialmente sobre 13 o 14 mg/dl.

Las causas de hipercalcemia se enumeran en la tabla 1. Es importante realizar el Diagnóstico diferencial para el tratamiento más apropiado. Las etiologías más frecuentes son las neoplasias y el Hiperparatiroidismo Primario (HPP). La medición de hormona paratiroidea (PTH), con las técnicas actuales, puede diferenciar entre hipercalcemia neoplásica e HPP. En éste último caso, los valores son habitualmente elevados y en las neoplasias puede estar normal o suprimida. Así también puede orientar el nivel de fosfemia como veremos más adelante en el diagnóstico de HPP. De todas maneras una historia clínica y un examen físico bien realizado permiten una orientación diagnóstica adecuada.

El tratamiento dependerá del grado de hipercalcemia y la presencia o no de manifestaciones clínicas. Como criterio de tratamiento deberá ser incluida la causa de hipercalcemia.

Tratamiento:

Principios generales.

1. Hidratación con solución fisiológica. Aproximadamente 3 a 4 lts. en 24 o 48 hrs. Debe ser controlada en algunos casos con medición de PVC, especialmente en pacientes más ancianos o insuficientes renales.
2. Corrección electrolítica, ya que puede haber asociada hiperkalemia.
3. Restricción de ingesta de calcio en caso de aumento de absorción intestinal, como en intoxicación por vitamina D.
4. En algunos casos pueden ser usados diuréticos de asa ascendente de Henle que inhiben la reabsorción de Na y calcio. Estos sólo se emplearán después de hidratar al paciente.
5. Suspender el uso de medicamentos como digitálicos, diuréticos tiazídicos, vitamina D y cualquier otro que aumente los niveles de calcio.

En caso de no obtener respuesta a éstas medidas pueden ser empleados medicamentos que disminuyen la entrega de calcio desde el hueso y/o aumentan su ingreso a él. Estos son:

- Calcitonina.

Su mecanismo de acción es inhibir la actividad osteoclástica. Puede ser administrada vía subcutánea, spray nasal y rectal. Disponemos en la actualidad sólo de la forma spray nasal. Cada dosis empleada es de 200 UI y la frecuencia dependerá de la severidad de la hipercalcemia. Tiene el inconveniente que su efecto luego de 5 o 7 días comienza a declinar "fenómeno de escape", sin embargo tiene como ventaja una baja toxicidad.

- Bisfosfonatos.

Este fármaco se une al cristal de hidroxiapatita en la matriz ósea inhibiendo su disolución y disminuyendo la actividad osteoclástica. Los más usados son el pamidronato (IV), zolendronato (IV) y menos el alendronato (oral). El pamidronato se usa en dosis habitual de 90 mg, en infusión lenta. Su desventaja es que tiene alto costo y el riesgo de hipoglicemia.

-Corticoides:

Son efectivos especialmente en hipercalcemias de origen neoplásico, sobre todo de tipo hematológico, como mieloma o linfoma; no así en hiperparatiroidismo primario. La dosis empleada es de 100 mg ev de Hidrocortisona cada 8 hrs.

- Otras terapias.

Se han utilizado otros medicamentos como Mitramicina (quimioterápico), Nitrato de Galio, fosfatos etc. pero los más empleados en nuestro medio son los antes mencionados.

En suma: Es importante en el caso de confirmar en un paciente una hipercalcemia moderada o severa, iniciar de inmediato la terapia y paralelamente efectuar los exámenes para efectuar diagnóstico etiológico y consultar rápidamente al especialista correspondiente.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Es una patología endocrina frecuente que tiene una incidencia entre 1:500 a 1:1000, y una de las dos causas más comunes de hipercalcemia. Ha favorecido su diagnóstico el uso del perfil bioquímico como examen de rutina, pesquizando calcemias elevadas asintomáticas. De preferencia se distribuye en la edad media de la vida siendo poco frecuente en niños, con una relación 3:1 mujeres vs hombres. En el HPP hay una excreción excesiva de PTH, por una o más glándulas. Lo habitual es que sea por un adenoma único (80%), menos frecuente una hiperplasia de las 4 glándulas generalmente asociado al Síndrome de Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM tipo 1 o2). De más baja ocurrencia aún es el carcinoma de paratiroides (0.5 %).

La causa del HPP es desconocida y se han planteado varias teorías de origen genético no demostradas en su totalidad. Hay una pérdida en el control de la secreción PTH de acuerdo a los niveles de calcemia. Así aunque esté alta la calcemia, PTH continúa siendo secretada.

El HPP se puede presentar principalmente de 3 formas clínicas:

1. Asintomática: Es la más frecuente (en pacientes jóvenes puede no haber sintomatología a pesar de calcemia elevada).
2. Nefrolitiasis: 40 a 50% de los pacientes con HPP. Otra presentación renal es la nefrocalcinosis, que es el depósito difuso de complejos de Ca-P en el parénquima. Los pacientes pueden presentar hiper calciuria > 250 mg/24 hrs. en mujeres y >300 mg/24 hrs. en hombres (con variaciones según valor normal de laboratorio en que se mida), y por último la falla renal pura.
3. Forma esquelética: Osteopenia es lo más común de observar (30%) además de osteoporosis. Más raramente se puede encontrar la osteítis fibrosa quística con los llamados tumores pardos, que son lesiones líticas óseas. Hay otras formas menos frecuentes como la gastrointestinal con úlcera péptica o pancreatitis.

Los síntomas van a depender de la magnitud de la hipercalcemia que ya fueron mencionados anteriormente; pueden además presentar debilidad muscular por hipofosfemia, poliuria y polidipsia por hiper calciuria.

El diagnóstico se realiza por exámenes de laboratorio. La hipercalcemia está virtualmente siempre presente. Fosfemia baja o normal (1/3 de los casos francamente baja).

Fosfatasa alcalinas aumentadas. Marcadores de formación ósea (Osteocalcina) y de reabsorción (Deoxipiridinolina, N-telopéptido), están aumentados. La medición de PTH es el método diagnóstico

más preciso. A su vez permite diferenciar la causa de hipercalcemia (en neoplasia está suprimida). En el caso de hipercalcemia neoplásica es raro que la fosfemia esté baja.

La radiología no se emplea de rutina actualmente, salvo en la osteítis fibrosa quística, poco frecuente. La densitometría ósea es un estudio que debe ser realizado si es posible, ya que influye en las decisiones terapéuticas. La ecotomografía cervical es una técnica diagnóstica que permite confirmar cuando es positiva la presencia de adenoma. La ausencia de imagen no lo descarta. Se puede asociar al estudio de imágenes la cintigrafía de paratiroides (cintigrafía con tecnecio 99 sestamibi), que al igual que la ecotomografía puede tener falsos negativos. Su costo es alto y se utiliza de preferencia para la localización de adenomas ectópicos.

El tratamiento depende de la evaluación de varios parámetros, como el grado de hipercalcemia, compromiso óseo (osteopenia u osteoporosis), litiasis renal, hipercalciuria entre otros. El tratamiento en caso de presentar alguno de éstos es quirúrgico, extirpación del o los adenomas (tabla 2). Sin embargo hay diferentes tendencias en la actualidad y es aconsejable la asesoría de un especialista. Por otra parte, el cirujano que realice la paratiroidectomía debe tener experiencia en el tema, ya que las paratiroides pueden ser de difícil localización o existir más de un adenoma, lo que no siempre aparece en los estudios de imágenes. Y por último, el adenoma puede tener localización ectópica. En el caso de no poder ser realizada la cirugía, existe la alternativa de usar bisfosfonatos, como el alendronato, estrógenos (en pacientes menopausicas) y últimamente calciomiméticos que reducen los niveles de PTH. Todos, con control estricto de calcemia, calciuria y densitometría anual.

HIPOCALCEMIA

Ocurre hipocalcemia cuando hay un defecto o compensación deficiente de PTH frente a las variaciones en los niveles de calcemia; lo que puede depender de compromiso paratiroideo o extrapariroideo. Las causas se enumeran en la tabla 3. El hipoparatiroidismo transitorio o definitivo post quirúrgico, ocurre por remoción inadvertida, trauma de la glándula paratiroides o por disminución de la irrigación durante la cirugía.

Esta complicación es menos frecuente en la medida que el tratamiento del hipertiroidismo ha sido reemplazado por el radioyodo. Posterior a cirugía de paratiroides puede también ocurrir hipocalcemia definitiva o transitoria. Otra causa post cirugía, es el "Síndrome de huesos hambrientos", el que se caracteriza por hipocalcemia, hipofosfemia y a veces hipomagnesemia severas. (Especialmente en las formas óseas del HPP).

Hipocalcemia con paratiroides normales, ocurre en patologías como deficiencias de vitamina D las que pueden ser de origen gastrointestinal o renal. También en pancreatitis aguda, metástasis y transfusiones masivas (sangre con citrato) y por último en síndromes de resistencia a PTH (pseudohipoparatiroidismo).

Las manifestaciones clínicas comprenden: irritabilidad muscular, parestesias, signo de Chvostek, signo de Trousseau, calambres especialmente de extremidades inferiores, tetania, convulsiones y prolongación del intervalo QT al electrocardiograma.

En el caso de Hipoparatiroidismo Idiopático, con hipocalcemia crónica, puede asociarse calcificación de los ganglios de la base, así como catarata subcapsular y anomalías dentales.

El tratamiento dependerá de la magnitud de la hipocalcemia. Pacientes con hipocalcemia leve (7.5 a 8.5 mg/dl), pueden ser tratados con calcio oral (500 o 1000 mg. de calcio elemental cada 8 o 6 hrs.). En el caso de hipocalcemias más severas, se debe emplear gluconato de calcio ev. La dosis dependerá del nivel de calcemia. Puede ser administrado v directo, lentamente o en solución glucosada en infusión continua en casos más graves.

Sin embargo se debe tener cautela en pacientes en tratamiento con digitálicos ya que el aumento de la calcemia puede provocar arritmias.

En todos los casos es aconsejable el uso de vitamina D como 1.25 (OH)D, que favorece una mejor y más rápida recuperación de la calcemia. Si además hay hipomagnesemia, ésta debe ser corregida para no prolongar la hipocalcemia.

Podemos decir finalmente, que el diagnóstico y manejo de los trastornos del metabolismo del calcio, deben ser conocidos ya que en ocasiones pueden significar la muerte del paciente; sin embargo también es necesario ser asesorado con los especialistas correspondientes para un tratamiento óptimo.

TABLA 1

CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

- Hiperparatiroidismo primario
- Neoplasia: carcinoma de mama, pulmón, esófago, riñón, linfoma, mieloma
- Endocrinas: Hipertiroidismo
- Inducida por drogas: Vitamina D, tiazidas, litio, intoxicación por aluminio
- Otras (inmovilización, deshidratación, nutrición parenteral total)

TABLA 2

INDICACIONES DE CIRUGÍA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO ASINTOMÁTICO

Calcemia > 1mg/dl sobre el límite superior normal

Complicaciones por HPP Ej. Compromiso óseo, litiasis renal

Algún episodio de HPP agudo es decir, aumento moderado o severo de calcemia en el curso de tratamiento médico

Hipercalciuria importante > 400 mg/24 hrs.

Reducción de masa ósea en radio distal por densitometría ósea > 2 DS para la misma edad y sexo del paciente (Z score)

Paciente menor de 50 años

TABLA 3

CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

Causas Paratiroides (hipoparatiroidismo)

Autoinmune

Congénito

Post quirúrgico

Deficiencia severa de Magnesio

Irradiación cervical

Infiltrativas (Hemocromatosis sarcoidosis)

Hipocalcemia Neonatal

Síndrome huesos hambrientos

Resistencia a la acción de PTH

Insuficiencia renal

Pseudohipoparatiroidismo

Medicamentos (Bifosfonatos, Calcitonina)

Falla en producción 1-250 HD

Resistencia a la acción de 1-250 HD

Otros:

Pancreatitis aguda

Transfusión en sangre citrada

ENFERMEDADES OSEAS METABOLICAS

Dr. Harold Michelsen D.
Actualizado por Dra. Paula Rojas
Hospital Clínico (Campus Norte)

Osteodistrofia renal

La osteodistrofia renal (ODR) comprende varias alteraciones de los huesos y de los tejidos blandos que se producen en la insuficiencia renal crónica (IRC). Como la gran mayoría de estos pacientes se encuentran en programas de diálisis crónica o han recibido un trasplante renal, su tratamiento está a cargo de Nefrólogos y Endocrinólogos.

La ODR se inicia en etapas tempranas de la IRC cuando la filtración glomerular ha disminuido en más de un 30% y los mecanismos que la producen son múltiples:

a) Retención de fosfatos e hiperfosfatemia.

Esta hiperfosfatemia produce un hiperparatiroidismo secundario por disminución del calcio iónico, por acción directa sobre las glándulas paratiroides y por disminución de la síntesis renal del metabolito activo de la vitamina D, el 1-25 (OH)₂ D₃ que normalmente inhibe la función paratiroidea.

b) Disminución de la producción renal del 1-25 (OH)₂ D₃ por el mecanismo ya descrito y por la disminución del tejido renal. Esto, además de aumentar la síntesis de paratohormona disminuye la absorción intestinal de calcio.

c) Hiperparatiroidismo secundario de causa multifactorial: disminución del calcio iónico, hipocalcemia por disminución de la absorción intestinal del calcio, disminución de la frenación normal de la función paratiroidea por el 1-25 (OH)₂ D₃ y resistencia de las paratiroides al efecto frenador de la hipercalcemia.

d) Resistencia ósea al efecto reabsorptivo de la paratohormona, probablemente secundario a la disminución de la vitamina D activa.

e) Aumento del contenido corporal de aluminio, especialmente en pacientes que lo han recibido por vía oral para disminuir la absorción intestinal de fosfatos. El aluminio disminuye la actividad de los osteoblastos y la mineralización ósea y disminuye la secreción de paratohormona.

f) Efecto de los tratamientos con metabolitos activos de la vitamina D y calcio que, si bien pueden frenar el alto recambio óseo producido por el hiperparatiroidismo secundario, pueden producir tal grado de disminución de la remodelación ósea que llevan a una enfermedad ósea por bajo recambio (enfermedad ósea adinámica).

De acuerdo al predominio de uno u otro de estos trastornos metabólicos, se produce un espectro de enfermedades óseas que van desde un hiperparatiroidismo secundario severo y osteítis fibrosa quística hasta una osteomalacia con aumento de tejido osteoide no calcificado y finalmente una enfermedad ósea adinámica con tal grado de frenación del recambio óseo que el hueso se hace más frágil y se fractura con facilidad.

Los síntomas más frecuentes de la ODR son:

En niños, retraso del crecimiento y deformaciones óseas propias del raquitismo.

En adultos, dolores óseos, disminución de la fuerza muscular y fracturas patológicas. Además calcificación de tejidos blandos cuando las concentraciones de calcio y fosfatos aumentan en forma exagerada.

Los elementos más importantes del tratamiento que debe manejar el médico de acuerdo a controles clínicos, bioquímicos, radiológicos y eventualmente histológicos (biopsia ósea) son:

Disminución del fósforo de la dieta y disminución de su absorción intestinal con quelantes de fósforo como el carbonato de calcio y otros.

Manejo adecuado de las concentraciones de calcio y aluminio de los baños de diálisis.

Usos de metabolitos activos de la vitamina D como el 1-25 (OH) D₃ que no requieren hidroxilación renal, para frenar el hiperparatiroidismo secundario. Uso de suplementos de calcio (carbonato de calcio) con el mismo fin.

Paratiroidectomía en casos de hiperparatiroidismo muy severo.

Uso de quelantes de aluminio por vía parenteral en pacientes en diálisis (deferoxamina) cuando se confirma una intoxicación por aluminio.

Después de realizado un trasplante renal exitoso, las lesiones de la ODR regresan, pero también pueden persistir por alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y el uso obligado de glucocorticoides y ciclosporina como inmuno depresores.

Síndrome Raquitismo – Osteomalacia

En este síndrome la alteración ósea fundamental es un defecto en la mineralización de la matriz ósea con aparición de un hueso con tejido osteoide normal o aumentado pero mal calcificado y por lo tanto blando, deformable y frágil. El nombre “raquitismo” se usa para las alteraciones que se presentan en el niño en crecimiento donde además del hueso se alteran los cartílagos de crecimiento y el de “osteomalacia” para el cuadro del adulto donde las lesiones son solo óseas. El diagnóstico debe ser planteado por el médico general o el pediatra pero el manejo corresponde al especialista.

Las causas de este síndrome son múltiples, pero en general se pueden dividir en alteraciones del metabolismo de la Vitamina D (Tabla I) o del metabolismo del Fósforo (Tabla II). En algunos casos ambos factores contribuyen al proceso.

Raquitismo-Osteomalacia por carencia, o por alteraciones del metabolismo de la Vitamina D.

En estos casos el síndrome es el resultado de una disminución de la absorción intestinal de calcio por carencia, falta de metabolización a metabolitos activos o alteraciones del receptor de la vitamina D. Esto lleva a una hipocalcemia que a su vez produce un hiperparatiroidismo secundario que puede mejorar o corregir la calcemia pero que aumenta la excreción renal de fósforo y produce hipofosfemia. Finalmente la suma de hiperparatiroidismo secundario, hipofosfemia y disminución de metabolitos activos de vitamina D alteran la mineralización de la matriz ósea.

El cuadro clínico del raquitismo en el niño es de retraso de crecimiento, incurvación de las extremidades inferiores cuando éste empieza a caminar, deformaciones del cráneo y articulaciones condro - costales, debilidad muscular y a veces síntomas de hipocalcemia. Las radiografías muestran además de las deformaciones óseas, ensanchamiento e irregularidades típicas de los cartílagos de crecimiento. El laboratorio confirma calcemia normal o baja hipofosfemia y aumento de las fosfatasas alcalinas. Los niveles de 1-25 (OH)₂ D₃ están disminuidos en la carencia, muy disminuidos en el raquitismo vitamina D dependiente tipo I en que hay un defecto genético en la 1 hidroxilación renal de la 25 (OH) D₃ y en la vitamina D dependiente tipo II muy elevado puesto que aquí el defecto está en el receptor del 1- 25 (OH)₂ D₃.

En la osteomalacia del adulto predominan los dolores óseos, la debilidad muscular, las fracturas y desde el punto de vista radiológico son típicas las pseudofracturas que son perpendiculares al eje mayor de los huesos.

El antiguo raquitismo por carencia de vitamina D es raro ya que a los niños se les suplementa la vitamina desde los primeros años de vida y la luz solar ultravioleta la produce en la piel.

Es importante recalcar que en los epilépticos se utilizan varias drogas que alteran el metabolismo de la vitamina D.

El tratamiento del Raquitismo – Osteomalacia por problemas de vitamina D requiere de la administración de calcio y algún tipo de vitamina D.

En la carencia, basta con la vitamina no activada por vía oral. En la malabsorción, por vía parenteral. En el raquitismo por falla en la 1 hidroxilación (raquitismo vitamina D dependiente

tipo I) debe usarse metabolitos activos como el 1 – 25 (OH)₂ D₃. En la falla del receptor las dosis a administrar son muy elevadas.

Raquitismo- Osteomalacia por alteraciones del metabolismo del fósforo.

En estos síndromes, llamados antiguamente “vitamina D resistentes” ya que mejoraban parcialmente con el uso de dosis muy altas de vitamina D, el hecho fundamental es una pérdida renal exagerada de fosfatos que lleva a una hipofosfemia y a una alteración de la mineralización ósea con matriz ósea normal o aumentada pero mal calcificada. Están asociadas a la presencia de una sustancia circulante, que en conjunto han sido denominadas fosfatoninas, que produce la pérdida renal de fosfato y una alteración en el metabolismo de la vitamina D

El cuadro clínico y radiológico es similar al del raquitismo-osteomalacia por trastornos de la vitamina D.

El cuadro más frecuente es el llamado raquitismo hipofosfémico ligado al cromosoma X que es hereditario pero que puede presentarse con distinta gravedad y a distintas edades en miembros de la misma familia.

Los exámenes de laboratorio demuestran calcemia normal con paratohormona levemente elevada, hipofosfemia, pérdida renal de fósforo exagerada y además concentraciones de 1-25(OH)₂ D₃ inapropiadamente normales para la hipofosfemia, lo que demuestra que además de la pérdida renal de fósforo existe algún grado de alteración del metabolismo renal de la vitamina D. El estudio genético ha demostrado una mutación en el cromosoma Xp22, en el gen PEX, que codifica para una proteína endopeptidasa, cuyo rol patogénico no está aun aclarado.

El raquitismo hipofosfémico autosómico dominante es menos frecuente, se hereda en forma diferente y también aparece a edades variables con intensidad diferente. El cuadro clínico y de laboratorio es similar al anterior.

El raquitismo hipofosfémico hereditario con hipercalcemia ha sido descrito en una familia africana. En este cuadro, a diferencia de los dos cuadros anteriores la hipofosfemia produce un aumento adecuado de la 1- hidroxilación renal de la vitamina D, lo que provoca un aumento de la absorción intestinal de calcio e hipercalcemia. El cuadro clínico es similar a los dos cuadros anteriores.

La osteomalacia asociada a tumores se presenta como una enfermedad adquirida en el adulto. Los tumores corresponden generalmente a tumores benignos del tejido conjuntivo y su localización puede ser muy difícil. Al encontrar y resecaer el tumor, desaparece la osteomalacia. La etiología está dada por la presencia de FGF23 (fibroblasto growth factor) que induce fosfaturia y alteración en la 1 hidroxilación de la Vit.D.

El tratamiento de todos los raquitismos hipofosfémicos consiste en el aporte de fosfato por vía oral en forma fraccionada hasta normalizar la fosfemia. Esto tiende a producir una hipocalcemia iónica y un hipoparatiroidismo secundario por lo que se debe agregar vitamina D, de preferencia metabolitos activos. En la variedad con hipercalcemia el aporte de vitamina D esta contraindicado porque puede provocar hipercalcemia y litiasis renal.

Enfermedad de Paget del Hueso

La enfermedad de Paget del hueso es muy poco frecuente en Chile aunque muy frecuente en países europeos especialmente en ciertas zonas de Inglaterra. También es más frecuente en familiares de un paciente .El estudio genético ha mostrado hasta la fecha heterogeneidad en las distintas familias estudiadas. Se ha postulado también una etiología viral en que el virus actuaría activando en forma anormal a los osteoclastos.

Las lesiones óseas se producen por una gran aceleración en la remodelación ósea. Tanto la reabsorción como la formación aumentan produciendo un hueso cuya arquitectura es muy anormal. Esto se traduce clínicamente por deformaciones óseas, dolor óseo y fracturas patológicas. Las lesiones pueden afectar a un solo hueso (forma monostótica) o a varios (forma poliestótica). Habitualmente se inicia después de los 40 años y afecta principalmente al esqueleto axial.

Desde el punto de vista radiológico las lesiones son muy características y además el cintigrama óseo isotópico permite localizar los sitios afectados del esqueleto ya que concentran el radiofarmaco por la intensa actividad osteoblástica.

Desde el punto de vista del laboratorio destaca el gran aumento de las fosfatasas alcalinas y de la hidroxiprolina y otros marcadores urinarios. Estas determinaciones también permiten evaluar el resultado del tratamiento.

Como tratamiento se utilizan fármacos antireabsortivos como la calcitonina y los bifosfonatos.

Tabla I

Causas más frecuentes de Raquitismo – Osteomalacia por alteraciones del metabolismo de la vitamina D.

Carencia de vitamina D

- Carencia en la dieta
- Falta de exposición a la luz solar
- Síndrome de mala absorción
- Aumento del catabolismo de la vitamina D
- Fenobarbital
- Fenitoína
- Primidona
- Rifampicina

Disminución de hidroxilación en posición 25

- Enfermedades hepáticas
- Isoniazida

Disminución de hidroxilación en posición 1

- Osteodistrofia renal
- Raquitismo vitamina D dependiente tipo I
- Raquitismo hipofosfémico ligado al cromosoma X
- Osteomalacia asociada a tumores

Alteración del receptor de la vitamina D

- Raquitismo vitamina D dependiente tipo II
- Fenitoína

Tabla II

Causas más frecuentes de Raquitismo-Osteomalacia por alteración del metabolismo del fósforo

- Raquitismo hipofosfémico ligado al cromosoma X
- Raquitismo hipofosfémico autosómico dominante
- Raquitismo hipofosfémico con hipercalciuria
- Osteomalacia asociada a tumores
- Síndrome de Fanconi

OSTEOPOROSIS

Dra. Sofía Oviedo
HOSPITAL CLINICO CAMPUS NORTE

Se define como una enfermedad caracterizada por una baja masa ósea, con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y como consecuencia un aumento del riesgo de fracturas. (Conferencia de Consenso. Copenhague 1990).

Desde el punto de vista fisiopatológico se produce un quiebre en el equilibrio de la unidad de remodelación, con un aumento de la actividad reabsortiva por el osteoclasto y/o disminución de la formación por el osteoblasto.

CLASIFICACIÓN

La osteoporosis se puede clasificar en Primarias y Secundarias (Tabla 1). De las Primarias es importante considerar por frecuencia, la osteoporosis tipo I o Postmenopáusica, que está relacionada con la disminución en los niveles de estrógenos y su consecuente efecto sobre el hueso. La velocidad de pérdida ósea es acelerada y afecta especialmente a mujeres entre los 51 y 75 años. Compromete al hueso trabecular y por lo tanto las fracturas más frecuentes son en vértebras y radio distal.

La osteoporosis tipo II o senil, se puede presentar tanto en hombres como mujeres, las pérdidas óseas son más lentas y afecta al hueso trabecular y cortical, por lo tanto las fracturas son a nivel vertebral y cadera.

Las osteoporosis secundarias son importantes ya que juegan un rol en el diagnóstico diferencial de la osteoporosis, como se verá más adelante. Esto es especialmente relevante en pacientes menores de 65 años y también de sexo masculino.

Cuadro clínico

El cuadro clínico en sus primeras etapas, es prácticamente asintomático, sin embargo si conocemos los factores de riesgo, podemos pesquisar y estudiar precozmente a éstos pacientes. (Tabla 2). La presencia de dolores óseos o lumbares no siempre corresponden a osteoporosis ya que es frecuente artrosis, discopatías u otras causas asociadas a ésta patología especialmente en mayores de 50 años. Las fracturas vertebrales o aplastamientos vertebrales pueden ocurrir por estrés mínimo o por levantar un objeto pesado. Múltiples aplastamientos producen deformidad de la columna (cifosis torácica y lordosis cervical).

Producto de lo anterior, al examen físico se observa disminución de la estatura la que puede llegar hasta 15 cm. en varios años. La cifosis produce un acortamiento de la distancia mentón- esternón desplazamiento abdominal hacia anterior por disminución de la cavidad abdominal y además acercamiento entre la última costilla y la cresta ilíaca. En etapas más avanzadas puede haber dolores óseos difusos especialmente con el frío.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de osteoporosis debe contemplar varios puntos:

1. Antecedentes clínicos y examen físico
2. Exámenes de laboratorio
3. Cuantificación de masa ósea

1. Antecedentes clínicos y examen físico:

En este primer punto es importante establecer los factores de riesgo ya mencionados en la tabla 2. Se debe interrogar al paciente sobre ingesta de calcio previa, antecedentes familiares, uso de medicamentos etc.

El examen físico no siempre aporta elementos diagnósticos salvo cuando ya hay un compromiso mayor como lo descrito en cuadro clínico.

2. Exámenes de Laboratorio:

Los exámenes de laboratorio tienen relevancia especialmente para establecer el diagnóstico diferencial de osteoporosis. En el caso de ser secundaria es importante establecer la causa ya que por falta de exámenes simples podemos tratar erróneamente a un paciente. Por Ej. catalogar de

osteoporosis postmenopáusica a una paciente con osteoporosis secundaria a mieloma. Los exámenes a solicitar son; Hemograma y VHS, Perfil bioquímico, TSH, calcio y creatinina en orina de 24 hrs., creatininemia. En caso de detectar hipercalcemia, se puede realizar medición de PTH, u otras determinaciones hormonales en caso de sospecha de otras patologías como Síndrome de Cushing. La determinación de 25OH Vitamina D es útil para diagnóstico de deficiencia de Vitamina D, que es una condición altamente frecuente en mujeres, sobre todo postmenopausicas y también en período de invierno. Se diagnostica con niveles plasmáticos menores de 15ng/ml.

La evaluación con marcadores químicos permite tener índices de formación y reabsorción (marcadores bioquímicos). Los más usados son las fosfatasas alcalinas y la osteocalcina (marcadores de formación), que traducen la actividad osteoblástica. Como marcadores de reabsorción que señalan la actividad osteoclástica tenemos a la hidroxiprolina urinaria, deoxipiridinolina urinaria (DPD), N-telopéptido. Estos marcadores permitirían separar a las perdedoras rápidas (en el caso de osteoporosis post menopausica, más de 2,7% anual), de perdedoras lentas (menos de 1,5% anual) y también para evaluar efectividad del tratamiento ya que a los 3 meses habría cambios a diferencia de la densitometría, cuyos cambios son más lentos (control anual).

3. Cuantificación de la masa ósea:

La cuantificación de la masa ósea se realiza por medio de la densitometría ósea. Los equipos actualmente en uso son los radiológicos y permiten detectar tempranamente el compromiso óseo. Por otra parte, es un método de control de tratamiento que sin embargo debe ser en esos casos solicitado anualmente ya que los cambios son lentos. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció junto a un grupo de expertos, valores de densitometría para mujeres postmenopausicas, que permiten calificar el compromiso en Osteopenia y Osteoporosis. Esto se basa en el llamado T score, que es la desviación estándar del paciente respecto a un grupo de personas normales jóvenes.

El diagnóstico de acuerdo al T Score es:

Normal: entre 0 y -1

Osteopenia: -1 a -2.5

Osteoporosis: menor de -2.5 y,

Osteoporosis grave: si además hay fracturas o aplastamientos vertebrales

Las indicaciones de uso de la densitometría se describen en la Tabla 3.

La radiología convencional, no es útil ya que sólo permite detectar osteopenia cuando se ha perdido más del 30% de la masa ósea. Sin embargo puede aportar información de tipo cualitativo, es decir la presencia de deformaciones vertebrales como la deformación en cuña, que son claramente de etapas más tardías de la enfermedad.

Otros métodos incluyen la tomografía axial computada, ultrasonido y resonancia nuclear magnética. Sin embargo la densitometría ósea por ahora sigue siendo el medio de elección. La cintigrafía ósea no está indicada en el diagnóstico y seguimiento de osteoporosis. Su utilidad es similar a la radiología para detectar aplastamientos vertebrales especialmente recientes.

Tratamiento

El tratamiento de la osteoporosis comprende una primera fase de tratamiento preventivo y otra de tratamiento en la enfermedad ya declarada.

1. Tratamiento preventivo:

El tratamiento preventivo es el más importante especialmente si consideramos que el máximo de masa ósea se alcanza alrededor de los 25 años de edad. Por lo tanto se recomienda en la infancia, adolescencia y adulto joven el consumo de calcio en la dieta (1.500 mg diarios), además de actividad física. En la mujer postmenopáusica se agrega el uso de vitamina D. Estas medidas son importantes especialmente si consideramos a la población con factores de riesgo, tratando de corregirlos (evitar el exceso de café, cigarrillo, sedentarismo etc.). Así también la prevención de fracturas en el paciente anciano, se debe hacer evitando las caídas (pisos irregulares, alfombras que se deslizan, medicamentos que favorecen la hipotensión ortostática, relajantes musculares etc.) y mejorando con ejercicios el tono muscular.

El tratamiento de reemplazo hormonal (en caso de estar indicado para manejo de la menopausia) aporta estrógenos (o tibolona) ayuda a preservar masa ósea disminuyendo la reabsorción de hueso. Este debe ser realizado con controles de mamografía y ecotomografía transvaginal anual o el seguimiento de cada caso individual.

2. Tratamiento de la osteoporosis establecida:

El tratamiento de la osteoporosis establecida o de la osteopenia moderada a severa (T Score >1.5), incluye medicamentos que inhiben la reabsorción ósea especialmente. Estos son los bifosfonatos y la calcitonina. En el último tiempo se ha incorporado también la Hormona Paratiroidea.

Bisfosfonatos: Actúan inhibiendo la actividad osteoclástica

- El Alendronato aumenta la masa ósea entre 8 y 10%, luego de 3 años de tratamiento y 4-5% en cadera en mujeres con osteoporosis establecida. Se emplea en dosis diaria de 10 mg al día y debe ser administrado en ayunas solo con agua 30 minutos antes del desayuno u otro medicamento. El paciente debe levantarse después de recibirlo.

Está contraindicado en pacientes con reflujo gastroesofágico o úlcera péptica, así también como en cirugía de resección gástrica, síndrome de malabsorción e insuficiencia renal (Clearance de Creatinina < 35ml/min).

También puede ser utilizado en dosis de 70mg/semanal, que tendría una mejor tolerancia.

La reducción de fracturas vertebrales, muñeca y cadera con Alendronato es de 50% en pacientes con fracturas vertebrales preexistentes.

- El Risedronato incrementa la densidad ósea en un 6,6% en columna vertebral luego de 2 años de uso. Se administra en dosis de 5mg al día o 35mg/semanal y con las mismas precauciones que el alendronato. El bisfosfonato de más reciente aparición es el Ibandronato que tiene uso 1 vez cada mes.

- El Pamidronato y el zolendronato de uso endovenoso es otra forma de administración de un bisfosfonato, tiene más alto costo y se utiliza en casos particulares.

Calcitonina: Su actividad antireabsortiva es por inhibición del osteoclasto. Incrementa solo en 0,45% la densidad ósea comparada con placebo. Es útil en pacientes que tienen dolor especialmente por fractura o aplastamiento vertebral ya que tiene efecto analgésico. La dosis recomendada es de 200 UI como spray nasal diario. También se ha empleado cuando hay intolerancia o contraindicación a los bisfosfonatos.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS)

Raloxifeno es un SERM que tiene efectos estrógenicos en hueso y lípidos (agonista) y antagonista en útero y mama.

Raloxifeno incrementa masa ósea entre 2 y 3% y reduce el riesgo de fractura vertebral en un 50% en mujeres con fractura previa; pero no reduce el riesgo de fractura en cadera. La dosis es 60mg diaria. No tiene efecto sobre los bochornos como estrógenos y al igual que estos últimos aumentan el riesgo de tromboembolismo.

Hormona paratiroidea (PTH)

Aumenta la formación y disminuye la reabsorción ósea. PTH asociado a estrógenos incrementa la densidad en columna en 30% en 2 años de tratamiento y reduce fracturas 70% en columna y 50% en otras áreas.

Considerando lo ya discutido que, especialmente en la mujer no siempre la causa de osteoporosis es la menopausia, es conveniente en el caso de sospechar una osteoporosis secundaria, así como en hombres con osteoporosis, derivar al paciente al especialista correspondiente para evitar el uso de terapias mal indicadas y pérdida de tiempo innecesario para llegar al diagnóstico correcto.

Por último, a pesar de todas las terapias nuevas que se están aplicando y las que están en investigación, sigue siendo la terapia preventiva la que debe ser reforzada ya que el costo y morbilidad que complican a una fractura, especialmente de cadera es muy alto.

Es por esto que el éxito terapéutico no tiene solamente relación con aumentar de manera significativa la masa ósea sino evitar además las fracturas.

Tabla 1
Clasificación Osteoporosis

1. Primaria
Idiopática

Tipo I
Tipo II

2. Secundaria
Hipercortisolismo
Hipogonadismo
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Drogas (anticonvulsivantes)
Síndrome malabsorción
Enfermedades del tejido conectivo
Cáncer
Mieloma múltiple

Tabla 2
Factores de riesgo de Osteoporosis

Edad
Sexo
Raza
Peso y Talla bajos
Menopausia precoz, hipoestrogenismo
Madre osteoporótica
Consumo excesivo de alcohol, café, proteínas animales, sal
Tabaco
Patologías (mieloma, síndrome malabsorción, hepáticas etc.)
Medicamentos (corticoides, hidantoinas, etc.)
Inmovilización prolongada

Tabla 3
Recomendaciones para realizar densitometría ósea según la Fundación Nacional de Osteoporosis de EEUU (NOF)

- Mujer postmenopausica que se fractura
- Toda mujer mayor de 65 años
- Toda mujer menor de 65 años con uno o más factores de riesgos de osteoporosis-
- Cuando se plantea el tratamiento de osteoporosis utilizando la densitometría ósea para basar la decisión terapéutica
- Hombre o mujer que utilicen por más de 2 meses corticoides
- Hiperparatiroidismo Primario asintomático
- Monitorización del tratamiento de osteoporosis

MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Dr. Sergio Brantes Glavic, Campus Oriente, Hospital del Salvador
 Dra. Ximena Lioi Campo, Campus Centro, Hospital Clínico San Borja Arriarán

La menopausia es el momento en que ocurre la última menstruación espontánea que marca el término de la vida fértil de la mujer, y se establece como diagnóstico retrospectivamente, cuando ha transcurrido un año. El climaterio es la etapa en la vida de la mujer que se inicia con la declinación de la función ovárica y se prolonga hasta la senectud.

PREMENOPAUSIA

Hasta un 30 % de las mujeres transita desde la edad fértil a la menopausia de un mes a otro sin cambios identificables y con ciclos ovulatorios, sin embargo, la mayoría presenta algunos síntomas e irregularidades menstruales, con anovulación o insuficiencia lútea, desde uno a cinco años antes de la menopausia. Se ha extendido el uso de la escala STRAW para caracterizar los estadios premenopáusicos del climaterio: -3 es el período fértil tardío, se caracteriza por menstruaciones normales en frecuencia pero con aumento de FSH sanguínea sobre 10 mUI/mL, medida en fase folicular. Las etapas Straw -2 y -1, corresponden a la perimenopausia, en ellas, la FSH está igualmente elevada sobre 10 pero hay irregularidades menstruales: prolongación del ciclo en 7 días o más caracterizan al estadio -2, y la falta de 2 ciclos o períodos de amenorrea de 60 días al Straw -1. La duración de estas etapas es variable.

Tabla N°1 Criterios STRAW para etapificar la peri y posmenopausia

	-5			-4		-3	-2		-1	0	+1	+2
Nombres	Reproductiva			(Transición) Perimenopausia				Postmenopausia				
	Temprana	Media	Tardía	Inicial		Avanzada		Temprana		Tardía		
Duración de la etapa	variable			variable		1 año	4 años	hasta el deceso				
Ciclos menstruales	variable a regular	regular	regular	Duración del ciclo variable (>7 días de diferencia con normal)	falta de ≥2 ciclos y un intervalo de amenorrea de 60 días o más	amenorrea x 12 meses						
Marcador	FSH normal	FSH normal	↑FSH	↑FSH > 10 UI				↑FSH 40 UI				

Hale GE et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):3060-7. Epub 2007 Jun 5. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system, adapted from Soules et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). J Womens Health Gender-Based Med (2001)10:843-848

La caída de niveles de folistatina, inhibinas A y B y de hormona antimulleriana pueden ser marcadores más precoces de disminución de la fertilidad y por ende de premenopausia, pero aún no están validados como los niveles de FSH, por lo tanto solo se emplean en estudios experimentales y no en la práctica clínica. En general se emplea la FSH y valores sobre 10 mUI/mL indican premenopausia y sobre 30-40 posmenopausia.

TIPOS DE MENOPAUSIA

Menopausia precoz: la que se presenta antes de los 40 años. Esta edad de corte no es una mera arbitrariedad, ya que a esa edad es mas frecuente la pérdida de la función ovárica por mecanismos autoinmunes con anticuerpos antiovario. Después de los 40 años de edad, hay una pérdida relativamente acelerada de folículos pero el mecanismo no se conoce.

Menopausia temprana: si ocurre entre los 40 y 45 años. Es un grupo de mujeres más expuestas a riesgo de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y desadaptación.

Menopausia Tardía: es la que sobreviene después de los 55 años.

Menopausia quirúrgica: es la amenorrea por histerectomía. Es indispensable establecer si se conserva la función de algún ovario, que obviamente faltará de inmediato en la ooforectomía bilateral. La conservación de algún ovario puede mantener suficiente actividad hormonal como para evitar las manifestaciones hipogonadales por algunos años. La aparición de síntomas climatéricos puede ser motivo para comprobar el estado funcional determinando FSH y estradiol en sangre. Estradiol bajo y FSH sobre 40 marcan el cese de la actividad ovárica y la eventual indicación de TH sin oposición. FSH baja con estradiol bajo sugieren observar los ejes hipofisarios. FSH alta con estradiol alto indican generalmente que la muestra se tomó cerca de una ovulación.

La edad típica de la menopausia cambia de un país a otro e incluso por condiciones socioeconómicas. La edad típica en Chile es 49 ½ años, en Europa 51, EEUU 55 años en no fumadoras y 54 en fumadoras.

Consecuencias del climaterio

Casi no hay órgano en la economía que quede exento de efectos por la disminución de esteroides sexuales. El climaterio posmenopáusico es un estado de hipogonadismo hipergonadotrópico adquirido, fisiológico en el sentido que toda mujer está predestinada a sufrirlo, pero nada de fisiológico si se comparan los efectos en distintas mujeres según la edad en que tienen su menopausia, con más efectos orgánicos mientras más temprana, o si se compara la magnitud de los síntomas según la capacidad esteroidogénica residual, que es propia y distinta para cada mujer.

Los órganos más afectados por el déficit estrogénico son los que poseen más receptores de estrógenos: mamas, tejidos gonadales, epitelios, glándulas exocrinas, endotelio, hueso y diversas estructuras nerviosas cuyos neurotransmisores actúan en receptores dependientes de estrógenos. Consecuentemente, en la posmenopausia es posible observar cambios involutivos mamarios y genitales a la vez que trastornos funcionales neurovegetativos que se expresan en palpitaciones y cefalea además de bochornos. Son involutivos: la sequedad de piel y mucosas, el síndrome de Sicca, y los cambios en la reactividad vascular y otras funciones endoteliales que tal vez se expresan como cambios en la presión arterial.

Los osteoclastos y osteoblastos se mantienen en un cierto equilibrio en la vida fértil, el cual se rompe con la menopausia, dando lugar a un exceso de resorción ósea. El balance negativo en cada unidad de remodelación ósea, alcanza una magnitud de -6% los primeros 6 meses desde la menopausia y -2,4% se ahí en adelante, lo que lleva finalmente a la pérdida de un 20-36% de toda la masa ósea en unos 6 años, lo que coincide con la progresión de la incidencia de fracturas osteoporóticas de vértebras, muñeca y más tarde también en la de cadera. El hipoestrogenismo afecta más temprano al hueso trabecular (esponjoso) por ofrecer una amplia superficie de resorción comparado con el hueso cortical lo que influye en la cronología de las fracturas; se afectan primero las epífisis distales de antebrazo y los cuerpos vertebrales

Síntomas del climaterio en pre, peri y pos-menopausia

Los síntomas en la premenopausia no siempre dependen de caída en los estrógenos; algunas mujeres presentan disminución de los estrógenos pero en muchos casos hay aumento relativo de ellos, con una combinación variable de disminución de inhibinas, aumento de gonadotropinas y disminución de oposición progestacional. Como resultado, en este período puede haber trastornos vasomotores cuya fisiopatología es multifactorial y alteraciones endometriales por falta de oposición progestacional. Esto último se traduce en sangrados disfuncionales (oligomenorrea, polimenorrea o amenorrea), anovulación (ciclo monofásico) y aumento en la incidencia de miomas y adenomiosis, eventualmente complicada por anemia secundaria.

Tabla N° 2 Síntomas climatéricos

Vasomotores y neurovegetativos	Cognitivos y emocionales	Somáticos	Genitourinarios
Bochornos Sudoraciones Palpitaciones Parestesias Sicca Vértigo	Disminución de la memoria reciente y semántica Irritabilidad Depresión Labilidad emocional Cambios de humor Insomnio	Dolor osteoarticular Fatigabilidad Astenia Cefalea	Incontinencia urinaria Urgencia miccional Disuria Prurito vaginal Sequedad vaginal Pérdida de libido Dispareunia Infecciones vaginales Infecciones urinarias

La tendencia actual es agrupar las molestias en dominios que puedan ser evaluados mediante cuestionarios, que hagan más manejable la constelación de síntomas para el médico y su enfoque clínico se oriente a mantener o mejorar la adaptabilidad de la paciente y su calidad de vida además de definir objetivos y evaluar resultados.

Tabla N° 3 *Menopause Rating Scale MRS*
Cuantifica intensidad de déficits o alteraciones

			Moderado	Ninguno	Poco	Severo	Muy severo
1	Vasomotor	Sofocos, sudoración, bochornos	<input type="checkbox"/>				
2	Neurovegetativo	Cambios en el latido del corazón, saltos, pausas	<input type="checkbox"/>				
3	Insomnio	Problemas del sueño, conciliar, interrumpir, despertar temprano	<input type="checkbox"/>				
4	Depresión	Estado de ánimo bajo, decaída, triste, sin ganas, cambio de humor, a punto de lágrimas	<input type="checkbox"/>				
5	Irritabilidad	Irritable, tensa, agresiva, intolerante	<input type="checkbox"/>				
6	Ansiedad	Nerviosa, Impaciencia, pánico	<input type="checkbox"/>				
7	Cognición	Descenso general en desempeño, memoria o concentración, agotamiento físico o mental	<input type="checkbox"/>				
8	Disfunción sexual	Cambios en actividad, deseo, satisfacción	<input type="checkbox"/>				
9	Incontinencia	Problemas al orinar o de retención	<input type="checkbox"/>				
10	Atrofia vaginal	Resequedad, ardor, molestias durante la relación sexual	<input type="checkbox"/>				
11	Artralgias, mialgias	Problemas musculares o articulares	<input type="checkbox"/>				

Modificado de Aedo S, Porcile A, Iribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. Rev Chil Obstet Ginecol 2006; 71: 402 - 09

PRINCIPALES SÍNTOMAS DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO

Bochornos y sudoración

Los bochornos y sudoraciones son síntomas vasomotores, con una especificidad equivalente. Se describe como bochorno a la sensación brusca de calor de segundos a minutos de duración, a veces con rubicundez, que compromete al hemicuerpo superior. Se puede objetivar una variación térmica con técnicas adecuadas. La frecuencia de bochornos varía de una raza y/o cultura a otra, y algunas comunidades subliman gran parte de los síntomas pese a su demostración por medios objetivos, dato a tener en mente cuando se evalúan resultados de diversos tratamientos. El significado clínico del bochorno no está esclarecido, solo se sabe que tiene directa correlación con la caída de los estrógenos y/o elevación de FSH lo que le confiere alta especificidad, pero su compleja fisiopatología

involucra cambios endoteliales, hipotalámicos y una cadena de eventos relacionados con efectos genómicos y no genómicos de los estrógenos. Tampoco se sabe si acaso la desaparición de los bochornos, que ocurre espontáneamente en la mitad de las mujeres en los primeros cinco años desde la menopausia, significa adaptación o atrofia. Existen otras posibles causas de bochornos, no relacionadas con la menopausia, a ser consideradas en el diagnóstico diferencial, tales como el uso de fármacos: tamoxifeno, raloxifeno, ácido nicotínico, levodopa, bromocriptina y diltiazem, y enfermedades con sensación de calor o paroxismos vasomotores, entre otros: carcinoide, feocromocitoma, hipertiroidismo, mastocitosis, tumores pancreáticos.

En el grupo de problemas mentales, se sistematizan como **insomnio, depresión irritabilidad ansiedad y cognitivos**. La carencia hormonal afecta a la memoria, con especificidad en la evocación semántica y recuerdo a corto plazo de series de palabras. Se afectan ciertos procesos asociativos. También hay trastornos del sueño, inestabilidad emocional y síntomas depresivos que adquieren alta especificidad si coinciden con bochornos o sudoraciones. Hay evidencias de nivel 2 que relaciona el estado hipogonadal con demencias a largo plazo, pero el estudio WHI (un gran estudio aleatorizado prospectivo, del inglés *Randomized Controlled Trial* (RCT)) mostró aumento del riesgo de demencias cuando se administraba estrógenos conjugados por primera vez, a mujeres mayores de 65 años que se caracterizaban por acumular más de 10 o 15 años expuestas al déficit hormonal y estar ya sin síntomas vasomotores. Los estudios observacionales son la mejor evidencia disponible para evaluar el efecto de estrógenos a largo plazo, y muestran protección contra la demencia y enfermedad de Parkinson, no comprobada por RCTs.

Los trastornos genitourinarios se han organizado en dos: el dominio **incontinencia** y el de **atrofia vaginal**, buscando simplificación, pero forman parte todos los efectos atróficos y por cambio de pH, enumerados en la Tabla N°2. Están bien demostrados los efectos atróficos por hipoestrogenismo en uretra, vejiga y vagina, que afecta no solamente a las mucosas, también a las paredes, estructuras de sostén, e incluso a sus plexos nerviosos. La consecuencia es alcalinización vaginal, tendencia a infecciones genitourinarias y dispareunia, conocido cofactor de disfunción sexual. Se ha encontrado un periodo crítico para obtener efectos preventivos de incontinencia con una terapia hormonal, más allá del cual, la TH puede determinar deterioro transitorio de la incontinencia, al parecer por activación de colagenasas antes que fibroblastos.

En el dominio de la **disfunción sexual** hay participación de estrógenos y andrógenos. La disfunción sexual del climaterio no se circunscribe a los obvios efectos atróficos genitales; el estado hipogonadal afecta a distintas estructuras del SNC, SN periférico y músculo esquelético involucradas en la respuesta sexual, desde los arcos reflejos medulares hasta la respuesta cortical a las aferencias sensitivas, que es finalmente psicomotora, conductual y también genital. La libido puede ser favorablemente influida por andrógenos por acción central, pero es necesario que previamente haya niveles de estrógenos suficientes.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO Y SUS ALTERNATIVAS:

Indicaciones específicas de tratamiento:

- Alivio de síntomas climatéricos
- Prevención de osteoporosis

Efectos del tratamiento, a corto y largo plazo.

A) Prevención, atenuación o erradicación de los síntomas climatéricos.

La sintomatología climatérica es variada (Tabla N°1) tanto en su modo de presentación como en la intensidad, siendo los trastornos vasomotores los que con mayor frecuencia motivan a consultar. El clínico entrenado debe asumir una actitud proactiva para indagar por los demás síntomas sin ser inductivo, de lo contrario no detectará la sequedad vaginal, frecuencia de infecciones urinarias, cambios de humor y sobretodo la disfunción sexual. Se han creado tablas y escalas con puntuación para facilitar la cobertura semiológica y a la vez permitir la comparación más objetiva del estado de la paciente frente a sus tratamientos o en su seguimiento. Entre muchos cuestionarios para calidad de vida es recomendable la escala Menopause Rating Scale (MRS) que tiene los méritos de ser breve y haber sido validada en nuestro país (Tabla N°3).

Los estrógenos son la terapia más efectiva para mejorar los síntomas climatéricos. Su efecto depende de acciones genómicas y no genómicas, por tanto la respuesta no es inmediata y va mejorando gradualmente. El mayor efecto se observa a los tres meses. Cuando no se puede utilizar estrógenos por alguna contraindicación, se pueden usar algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o moduladores duales de neurotransmisores, tales como paroxetina o venlafaxina, terapias de efecto antidepressivo que además modifican la respuesta vasomotora sin mejorar el estatus gonadal, ni otorgar protección contra osteoporosis, atrofia o cardiovascular. Otras terapias alternativas como los fitoestrógenos han demostrado efectos parciales en el efector cutáneo y no son diferentes a placebo en control de síntomas en estudios bien diseñados, por lo que no son recomendables pese a que reciben amplia promoción comercial sobre la base de supuestos sin comprobación.

B) Prevención y tratamiento de osteoporosis.

Se ha definido a la osteoporosis como un estado de pérdida de masa ósea con alteración de la arquitectura del hueso que predispone a fracturas y su diagnóstico se establece mediante densitometría ósea en posmenopáusicas con T-score menor de -2,5 DS. Cualquier intervención hacia el hueso en este grupo es **tratamiento de osteoporosis**.

Es **Prevención de osteoporosis** cuando se administra a pacientes con osteopenia, definida por T-score entre -1,5 y -2,5 DS.

Forman parte indispensable de la prevención y tratamiento de osteoporosis los suplementos de calcio, vitamina D y ejercicio.

Los estrógenos pueden ser usados en prevención de osteoporosis (osteopenia). Pueden ser iniciados con este propósito en pacientes menores de 60 años sin contraindicaciones para TH. En las mujeres con osteoporosis establecida se prefiere el uso terapias antiresortivas o anabólicas con demostrada eficacia antifractura, salvo que este recibiendo TH, en cuyo caso no es recomendable agregar otra terapia específica, ya que al combinar terapias antiresortivas se aumenta el riesgo de congelar la remodelación.

La tibolona también es efectiva para disminuir el riesgo de fractura, pero se ha documentado recientemente aumento de la incidencia de AVE en mujeres que inician esta terapia después de los 65 años. Resultados similares se han obtenido con el uso de SERMs (raloxifeno). Es indispensable objetivar el riesgo cardiovascular antes de considerar el uso de TH.

Reducción de incidencia de fracturas

Los estudios RCTs han mostrado reducción en todos los tipos de fracturas con la terapia hormonal de la menopausia, efecto que es evidente muy precozmente, desde el primer año de uso. Los estrógenos tienen ventajas con respecto a los bisfosfonatos para tratar y prevenir osteoporosis, por cuanto su acción es corta y no impiden la remodelación ósea y el reemplazo de microfracturas por hueso nuevo. Su uso estuvo limitado a cinco años a causa de los resultados de un estudio longitudinal que mostró aumento de cáncer de mama al cabo de ese plazo, pero hace ya algún tiempo se pudo esclarecer que aquel riesgo de cáncer se asociaba a una progestina, acetato de medroxiprogesterona, y la exposición a estrógenos sin oposición hasta por 20 años no aumenta el riesgo y se prefiere, cuando es posible cumplirla con seguridad.

El efecto protector de los estrógenos es multifactorial, destacando su acción antiresortiva por efecto sobre osteoblastos y osteoclastos, pero también influye en otros factores del aparato locomotor: masa muscular, calidad de la colágena y balance postural. Los estudios clínicos han comprobado la eficacia de la TH para prevenir fractura tanto vertebral como de cadera, siendo la alternativa de elección en prevención mientras no haya contraindicaciones. Los fitoestrógenos disponibles no han demostrado eficacia en prevención de fracturas.

C) Protección del sistema cardiovascular.

Las primeras observaciones que relacionaban el estatus gonadal con el riesgo cardiovascular fueron la diferencia de edad con que se distribuye la prevalencia de enfermedad coronaria al comparar con hombres, y la concentración de casos a partir de los 6 a 10 años pos menopausia. Después, mediante estudios prospectivos se objetivó un aumento de 50 % en riesgo relativo de presentar enfermedad

coronaria en ooforectomizadas sin TH, comparadas con mujeres fértiles de la misma edad. Los estudios observacionales encuentran disminución de 35 a 50% de eventos coronarios en usuarias de terapia hormonal (TH) en todas las edades, sin embargo, el principal estudio RCT, el estudio WHI (Prevención primaria) muestra aumento de eventos coronarios en los primeros años de TH combinada específicamente con medroxiprogesterona, cuando se inicia en pacientes de alto riesgo, mayores de 60 años, pero no en menores de esa edad. En TH con estrógenos conjugados sin medroxiprogesterona no hubo exceso de eventos coronarios en mayores de 60 años y se demostró protección coronaria en menores de esa edad, porque disminuyeron con significación estadística las recanalizaciones, las calcificaciones coronarias y hubo tendencia a la disminución de infartos. El estudio HERS, cuyas integrantes eran exclusivamente pacientes que ya habían sufrido infartos, (Prevención secundaria) hubo empeoramiento leve del riesgo coronario el primer año de terapia combinada pero no de ahí en adelante. Como consecuencia de los resultados del estudio WHI, no se recomienda el inicio de una terapia hormonal con el solo propósito de otorgar protección cardiovascular porque se cree que el rendimiento de terapias específicas puede ser mayor frente a determinados factores de riesgo, sin embargo los efectos beneficiosos estarán presentes en pacientes que inician TH antes de los 60 años o de transcurridos 10 años desde la menopausia.

MECANISMOS

Muchos estudios se han hecho cargo de los efectos de la TH sobre mecanismos y factores de riesgo, especialmente sobre la concentración de óxido nítrico sintetasa endotelial que disminuye en proporción al hipoestrogenismo, la respuesta hipertensiva, diferente en caso de administrar estrógenos con o sin paso hepático, y sobre la dinámica de la placa ATE. La TH aumenta la síntesis de colesterol HDL y disminuye la de LDL, mientras baja el fibrinógeno que se eleva espontáneamente con la menopausia. Las placas ATE tienden a reducirse y las colagenasas pueden exponer proteínas para adhesión y de fibrina, por lo tanto las placas ateromatosas ya establecidas pueden volverse inestables y precipitarse un accidente oclusivo. Con los datos actuales resulta evidente una paradoja que antes no se comprendía: pese a los cambios favorables, el inicio de una terapia en pacientes que ya tienen placas ATE puede precipitar un accidente vascular o coronario. Los estudios RCT y observacionales combinados muestran un umbral de edad de 60 años de edad o de más de 10 años en estado hipoestrogénico, como el límite de edad a partir del cual el inicio de una TH puede ser riesgoso, presumiblemente por el desarrollo silente de placas ATE. La proteína C Reactiva (PCR) no tiene la misma significación en la mujer estrogenizada comparado con hombres o posmenopáusicas sin TH, debido a que los estrógenos estimulan la síntesis hepática del marcador, sin que haya aumento de IL-6, por lo que en este caso, el marcador PCR aislado no denota necesariamente inflamación.

TROMBOSIS

Los efectos de la TH sobre la coagulación están involucrados en los resultados cardiovasculares. El hipoestrogenismo es un estado de coagulación disminuida con fibrinógeno elevado y menos fibrinólisis. La reposición estrogénica reduce el fibrinógeno, aumenta la fibrinólisis pero aumenta los niveles de protrombina y en el balance global, la paciente tratada con estrógenos coagula más que la no tratada, tanto en la vía extrínseca, relacionada con accidentes arteriales como la vía intrínseca de la coagulación que participa más en los accidentes venosos. El efecto es mayor con las terapias orales por el efecto de paso hepático.

Síndrome metabólico

La menopausia coincide con la aparición de síndrome metabólico en una importante proporción de mujeres y con un aumento de tendencia en la prevalencia de diabetes e hipertensión arterial. La omisión de TH se asocia con redistribución corporal y aumento del diámetro de cintura. La sensibilidad a la insulina disminuye con la menopausia y más aún con el sobrepeso, mientras que aumenta con estrógenos, efecto que puede ser interferido por algunas progestinas como la medroxiprogesterona. La progesterona micronizada y sus similares no impiden este efecto favorable. El riesgo relativo de diabetes incidente baja aproximadamente un 20% según tres estudios RCT de buena calidad, uno de ellos el estudio WHI, aun cuando se haya utilizado medroxiprogesterona como oposición.

D) Síntomas mentales: cognitivos, emocionales y demencias.

Los estrógenos tienen la capacidad de modificar la síntesis, liberación y catabolismo de los neurotransmisores en las distintas áreas del cerebro, con una muy intensa actividad en el hipocampo;

el climaterio se ha asociado desde siempre a cambios de ánimo, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, irritabilidad, labilidad emocional como también a alteraciones de capacidades específicas de la memoria. Se sabe que la función cognitiva, especialmente la memoria semántica, se beneficia con el uso de estrógenos durante el climaterio, asignándosele además un rol neuroprotector que tiene sustento en estudios longitudinales, observacionales y en abundantes estudios básicos. El inicio de TH en pacientes mayores de 65 años y sin síntomas de climaterio aumenta el riesgo de demencias vasculares y no vasculares, según el estudio WHI. La privación de TH en pacientes ooforectomizadas seguidas por 20 años aumenta el riesgo de demencias y parkinsonismos.

EVALUACIÓN DE LA PACIENTE CLIMATÉRICA Y ANTES DE INICIAR UNA TERAPIA HORMONAL: Historia y examen completos para establecer su estado, comorbilidad y pesquisar contraindicaciones de TH. Es indispensable conocer las siguientes:

Contraindicaciones absolutas para terapia hormonal:

Antecedente personal de cáncer de mama.

Antecedente de cáncer de endometrio.

Enfermedad tromboembólica reciente

Hepatopatía aguda.

Genitorragia de etiología no establecida.

Contraindicaciones absolutas de estrógenos por vía oral:

Porfiria

Trombofilia homocigota.

Contraindicaciones de progestinas continuas:

Meningioma

Colestasias

Contraindicaciones relativas de estrógenos, dependen de la actividad de la enfermedad de base, del tipo y dosis de terapia y de la vía de administración, y requieren de manejo por expertos:

Lupus Eritematoso Sistémico

Antecedente de infarto o enfermedad coronaria

Antecedente de endometriosis

Porfiria

Antecedente de trombosis

El antecedente familiar de cáncer de mama no es contraindicación de TH en el caso individual. Los estudios RCT no han mostrado diferencias en la incidencia de cáncer de mama al administrar TH comparado con controles hasta con 5 puntos en la escala de Gail. La TH no está contraindicada en hepatitis crónica y mejora los resultados de tratamientos con interferón en hepatitis C. La terapia con estrógenos no está contraindicada en hipertensas, pero en ellas puede ser más adecuada la vía transdérmica. La elección de la progestina es importante en la hipertensa por el efecto antimineralocorticoide de algunas progestinas, especialmente drospirenona y progesterona micronizada.

EXÁMENES DE LABORATORIO

El diagnóstico de la menopausia y posmenopausia es clínico, considerando la edad y tiempo de amenorrea, además de la presencia de síntomas específicos. En el intervalo de espera de un año desde la amenorrea puede ser útil la determinación de FSH, que indica menopausia probable cuando excede 30 UI/L, casi certero con más de 40, pero algunas pacientes pueden reiniciar ciclos espontáneos. Para diagnóstico de premenopausia se requiere contar con FSH medida en fase folicular, dentro de los 5 días siguientes al inicio de una menstruación. La medición de FSH no es indispensable en posmenopáusicas de más de un año, a menos que se sospeche alteración de algún eje hipofisario.

En pacientes histerectomizadas en edad fértil faltará la amenorrea como marcador, siendo necesario recurrir a la determinación de Estradiol y FSH en sangre cuando haya que discriminar síntomas o periódicamente; FSH sobre 40 marca el cese de la actividad ovárica y la eventual indicación de TH sin

oposición. FSH baja con estradiol bajo sugieren observar los ejes hipofisarios. FSH alta con estradiol alto indican generalmente que la muestra se tomó cerca de una ovulación.

El laboratorio general se orienta a las condiciones prevalentes en el grupo de edad, a las que se relacionan con el climaterio y/o las intervenciones. Es indispensable cuantificar el riesgo metabólico mediante talla, peso, circunferencia de cintura y presión arterial, glicemia y perfil lipídico. Es conveniente contar con creatininemia, pruebas hepáticas y hemograma.

Mamografía: Toda paciente debe contar con una mamografía, y esta debería repetirse anualmente, especialmente si se ha observado aumento de la densidad radiológica de la mama.

Evaluación ginecológica: Requiere de examen genital, PAP, ultrasonografía con énfasis en la evaluación del endometrio, que debe medir 4 mm o menos en su momento de mayor delgadez, antes del quinto día posterior a un sangrado, por ejemplo, provocado por una prueba de progesterona o por oposición con progestina.

Densitometría ósea

No es necesario realizar una densitometría ósea a menos que haya antecedente de fracturas, o factores de riesgo. Por regla general la primera densitometría se realiza a los 65 años en pacientes sin factores de riesgo de osteoporosis, y a los 60 en pacientes con factores. Cuando se está tratando por osteopenia u osteoporosis, la densitometría sirve como monitoreo pero su frecuencia debe ser de una cada un año y medio o superior, para optimizar su capacidad predictiva.

TERAPIA HORMONAL (DE REEMPLAZO)

El concepto “de reemplazo” se inspira en el intento de reponer las condiciones hormonales que se dan naturalmente en la edad fértil, pero el término no es adecuado por cuanto las dosis empleadas para cumplir los objetivos de tratamiento en el climaterio son menores que las que se necesitarían para obtener los niveles de estrogenemia típicos de la edad fértil. Consecuentemente, casi nunca se logra “normalizar” las gonadotropinas. Por otra parte, solo las terapias con estradiol transdérmico se parecen, en tipo de hormona y cinética, a lo espontáneo. Por estas razones se habla en general de TH.

Rol del progestágeno

La TH consiste en la administración de estrógenos a la que se adiciona progestágeno con el propósito de proteger el endometrio en pacientes que tienen útero. La duración de la terapia no está limitada sino hasta a la aparición de alguna contraindicación y debe ser reevaluada año a año. Existe fundamento para restringir a cinco años únicamente la duración de las terapias que incluyen medroxiprogesterona.

El tipo de hormona, dosis, vía de administración y tipo de oposición progestínica deberá ser adecuado a cada caso individual, considerando en primer lugar la comorbilidad, factores de riesgo, y también la tolerancia y adhesividad. Se prefiere la vía oral en casos con colesterol HDL bajo. En pacientes con hipertrigliceridemia hay ventaja con estradiol percutáneo o tibolona, que no elevan TG. En pacientes hipertensas es preferible el estradiol percutáneos. Puede emplearse estradiol oral mas alguno de los siguientes progestágenos: drospirenona, progesterona micronizada o trimegestona, siempre que se haya comprobado el adecuado control de la hipertensión. Se ha demostrado beneficios en diabéticas con todos los tipos de terapias.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

a) Oral: ingresa a la circulación vía vena porta llegando al hígado, lo que se denomina “primer paso hepático”, en donde alcanza concentraciones muy elevadas favoreciendo síntesis de proteínas, lipoproteínas, sustrato hepático de renina, factores de coagulación, etc. Se prefiere esta vía en pacientes en quienes el efecto anabólico es favorable, por ejemplo en hipercolesterolémicas sin hipertrigliceridemia.

b) Parenteral: que puede ser intramuscular, parche, gel, evita el primer paso hepático por lo que se prefiere en pacientes hipertriglicéridémicas, hipertensas con intolerancia a la terapia oral o algún riesgo de enfermedad trombotica.

c) Transvaginal: Tiene muy buen efecto local reepitelizando la vagina, pero este mismo efecto va limitando la absorción sistémica por lo que se la considera como una terapia local.

ESQUEMAS DE ADMINISTRACIÓN

Estrógenos solos: En pacientes sin útero. Se pueden administrar continuos o intermitentes. Hasta la fecha no se conoce una ventaja clara a favor de alguna de estas alternativas.

Terapias combinadas: Indicadas en pacientes con útero, para protección del endometrio, pueden ser:

a) Esquemas secuenciales: se caracterizan por tener una fase de estrógeno y luego estrógenos + progestágeno, ya sea continuos, sin interrumpir los estrógenos o discontinuos, cuando el ciclo se suspende por algunos días, habitualmente 1 semana. El flujo rojo se produce generalmente al término de ciclo del progestágeno.

b) Esquema combinado continuo: consisten en una combinación de estrógenos y progestágenos en dosis fija todos los días. Se consigue generalmente ausencia de flujo rojo. Se considera en este grupo a la tibolona por tener metabolitos con acción estrogénica y progestogénica y haber demostrado protección endometrial.

RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA TERAPIA A LARGO PLAZO

Riesgos:

Cáncer de endometrio: Claramente aumenta el cáncer de endometrio cuando se usan estrógenos sin la necesaria oposición a base de progestágenos en pacientes con útero. Está bien comprobada la protección con todas las progestinas disponibles en el mercado y con la tibolona como monoterapia.

Trombosis venosas: Se ha observado un aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda en usuarias de terapia hormonal oral, pero no ha alcanzado significación en terapias con estrógenos transdérmicos. Dicha incidencia desaparece después del segundo o tercer año de uso, y. El riesgo está muy influido por el tipo de progestina que se añada a terapias orales, siendo mayor para medroxiprogesterona y NETA (Noretisterona).

El riesgo de trombosis venosa aumenta 10 veces por cada decenio de edad a partir de los 50 años, cuando se sitúa en 1 por 100.000. Los principales precipitantes son las inmovilizaciones. Las terapias hormonales por vía oral, con hormonas cuyo efecto sobre hígado es significativo, aumentan este riesgo al doble, y cuando la paciente es portadora heterocigota de alguna trombofilia, el riesgo sube tres veces. Las homocigotas suben su riesgo entre 12 y 20 veces. No es adecuado efectuar estudio de trombofilia antes de iniciar una terapia, a menos que la paciente haya sufrido alguna trombosis en su vida o que haya trombofilia en sus familiares directos. El estradiol administrado por vía transdérmica no aumenta el riesgo de trombosis en población general y lo hace sin significación estadística en las portadoras heterocigotas de las mutaciones más frecuentes: Factor V Leiden, Protrombina 20210A, y proteínas C y S, pero aumentan entre 3 y 6 veces en pacientes homocigotas.

Cáncer de mama: Existen mitos y creencias que difieren con lo demostrado por la evidencia. El riesgo de cáncer de mama no se asoció al estrógeno en los estudios RCT, incluido el estudio WHI, sino a la progestina. Ante la aparición de cualquier tumor que pueda ser hormono-dependiente, el cáncer de mama en primer lugar, se debe suspender la terapia y dejar todo el manejo de hormonas gonadales en manos de expertos.

Las terapias hormonales con medroxiprogesterona tienen una limitación de uso de 5 años por riesgo de cáncer de mama después del uso continuado por ese plazo, pero esta restricción no se aplica a los

estrógenos que han mostrado seguridad hasta por 20 años, ni tampoco a progestinas derivadas de pregnanos, progesterona micronizada o retroprogesteronas.

El riesgo de cáncer de mama atribuible a medroxiprogesterona es equivalente al del alcohol, y es aproximadamente la mitad del riesgo producido por fumar tabaco, y la misma proporción se ha observado para sedentariedad, obesidad y primigenia tardía después de los 30 años. Por lo tanto, debería intentarse la modificación de todos estos factores.

Beneficios

Los beneficios mejor demostrados son el control de síntomas, ya sea vasomotores, genitales, cognitivos o disfunción sexual. La prevención enfermedades cardiovasculares y neurológicas depende de la edad de inicio de la terapia, generalmente antes de cumplir 60 años, después de la cual puede haber riesgos. La paciente tratada con TH o tibolona está en tratamiento contra osteopenia y osteoporosis y no debería recibir conjuntamente bisfosfonatos ni otros antiresortivos. Si se demostrara fracaso o empeoramiento de la osteopenia estando en TH, se recomienda reevaluar en primer lugar en busca de causas secundarias de osteoporosis. Los beneficios en conjunto se expresan mejor utilizando escalas de calidad de vida. ■

HIPOGONADISMO

Dr. Rafael Ríos
Campus Centro

Situación clínica derivada de alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal que determina hipofunción gonadal, pudiendo estar la alteración en cualquiera de los niveles del eje. El hipogonadismo se clasifica según si es adquirido o congénito, si la alteración es funcional por lo tanto potencialmente reversible u orgánica y definitiva según el nivel de la lesión definiéndose dos grandes grupos, Hipogonadismo Hipergonadotropo (primario o gonadal), e Hipogonadotropo (Hipotalámico o Pituitario), además se agrega los fenómenos de Resistencia Periférica a la acción esteroideal y/o gonadotrópica.

Clínicamente la hipofunción gonadal determina síntomas derivados de la esteroidogénesis alterada (déficit de estrógenos y progesterona) y déficit de testosterona. Además de hipofunción de la Ovulación y Espermiogénesis expresada en Anovulación, Amenorrea y en el hombre azoospermia, teratospermia u oligospermia que determinan grados variables de infertilidad. Si el hipogonadismo se instala en la etapa prepuberal, generalmente congénito determinara trastornos de la diferenciación sexual y más adelante Retraso puberal y Hábito Enucoide, si la instalación es post-puberal (habitualmente adquirida) determina disminución de los caracteres sexuales secundarios, disfunción sexual y trastornos relacionado con la línea germinal (anovulación, alteración de la espermiogenesis).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

La secreción pulsátil de GnRH en el núcleo arcuato (hipotálamo) es requisito para la normal función y mantenimiento del resto del HHG.(hipotálamo, hipófisis, gonadal) LA ALTERACIÓN DE LA SECRECIÓN EPISODICA DE GnRH DETERMINA FALLAS EN LA PULSATILIDAD DE LH-FSH HIPOFISIARIA, en el hombre adulto la pulsatilidad de LH es fija y es de aproximadamente cada 2 hrs., en la mujer adulta esta regulación es más dinámica y varían según las influencias de los esteroides ováricos a lo largo del ciclo menstrual así como proteínas como la activina, inhibinas y folicostatinas.

En la fase folicular temprana los pulsos de LH son cada 90 min. Se acelera cada 60 min en la fase folicular tardía, y luego se enlentece cada 4 hrs en la fase lútea por efecto de la progesterona. La GnRH determina secreción pulsátil de LH y también de FSH, así como determina la variación de la bioactividad y actividad inmunológica de las mismas.

El núcleo arcuato esta sometido a influencias muy variadas que vienen de los esteroides sexuales, hormonas por reflujo desde el sistema portal, neurotransmisores neuroesteroides, efectos autocrinos y paracrinos de los mismos factores hipotalámicos y efectos de remodelamiento, intersinapsis con otras neuronas (gabaérgicos, opioides) aferencias centrales (corteza, hipocampo) etc. Lo anterior explica la plasticidad y la sensibilidad del hipotálamo para alterar su Función normal frente a variadas situaciones clínicas como por ejemplo estrés, anorexia, obesidad etc.

Hipogonadismo hipogonadotropo, lo podemos dividir en

Congénito	Adquirido	Adquiridos funcionales
Síndrome de Kallmann Hipogonadismo Idiopático (IHH) Comienzo adulto del IHH Síndrome del Eunuco Fértil Pubertad Retrasada Hipoplasia Adrenal Congénita Genopatías misceláneas Prader-Willi	Tumores (Craniofaringiomas, Germinomas, Gliomas) Hipopituitarismo Prolactinomas, tumores, Infiltración, Hipofisitis Sarcoidosis, Hemocromatosis, Histiocitosis X Infartos pituitarios (Sheehan) Hipotiroidismo Insuficiencia Suprarrenal Traumas, Irradiación	Ejercicio extremo Dietas extremas, anorexia Uso de esteroides anabólicos

CLINICA

Las manifestaciones clínicas van a depender del momento de la instalación alteraciones neonatales son evidentes por trastornos en la diferenciación. Puede haber hipospadias y micropene además de criptorquidea.

En la adolescencia se presenta como Retraso Puberal con ausencia de las manifestaciones sexuales secundarias, crecimiento desproporcionado de las extremidades (tronco/pubis<1), envergadura mas de 5 cm que talla y testes menores de 4 ml de volumen, vello pubiano Tanner I-II, mas ginecomastia. En las mujeres lo anterior, más Amenorrea Primaria y ausencia de telarquía. En ambos sexos la edad ósea esta retrasada.

En el adulto se presenta con una evolución habitualmente lenta y progresiva hay perdida y regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la masa muscular, perdida de libido, Impotencia y ocasionalmente flushing (Bochornos) en el hombre.

En la mujer se caracteriza por lo anterior más Amenorrea e Infertilidad con el agregado de Galactorrea en el caso de hiperprolactinemia que puede ser secundaria a un tumor hipofisiario (Prolactinoma), o por estrés, drogas o idiopática. Habitualmente la Hiperprolactinemia secundaria a drogas es inferior a 100 mg/ml, y en el caso de tumores es superior y asociada a Amenorrea.

La Hiperprolactinemia en el hombre también puede causar galactorreas, pero es mas frecuente que se asocie a disminución de la libido y disfunción sexual.

Los trastornos menstruales pueden ser variables desde oligomenorrea a franca amenorrea. El hipostrogenismo asociado determinara efectos en cerebro (cambios de humor, depresión alteraciones cognitivas), cambios en la piel, mama, sequedad vaginal, disfunción sexual etc. El comienzo del compromiso puede ser muy brusco como en el Sheehan en que la necrosis isquemia pituitaria, habitualmente en el embarazo o parto, determina shock y rápida instalación de perdida de caracteres secundarios más perdida de lactancia. Los síntomas pueden ser muy solapados cuando la causa es estrés, drogas, radiación etc.

En el caso de trastornos prepuberales es vital el antecedente de anosmia o hiposmia dato que orienta a Kallmann, sin embargo es conocido que existen casos de Kallmann sin anosmia. Además en los casos familiares existe antecedentes de algún miembro de la familia con anosmia y problemas de fertilidad más hipogonadismo.

Examen físico

Lo importante es determinar perdida y presencia de caracteres sexuales secundarios trastornos del desarrollo y diferenciación sexual, como Criptorquidea, Hipospadias, Ginecomastias, ausencia de vello, ausencia de telarquía en la mujer.

En el hombre la palpación testicular es clave determinando el volumen y largo y ancho siendo los testes prepúberes menores de 5 ml y menores de 3 cm de largo y dos de ancho, dado que el volumen testicular depende del crecimiento tubular seminifero. La consistencia también es importante. (Aumentada en klinefelter)

Exámenes de laboratorio

LH y FSH inapropiadamente normales o bajos en relación a testosterona baja

LH y FSH bajos asociados a estrógenos bajos y progesterona baja

*Recordar que los esteroides circulan unidos a SHBG de producción hepática la cual puede aumentar cuando hay bajos niveles de andrógenos, Hipertiroidismo, edad, enfermedades hepática, exceso estrogénico (en hombres hipogonadales puede ser por exceso de aromatización testicular), todo ello hace necesario medir la testosterona libre (2%) circulante, que es técnicamente difícil de medir y poco confiable con los métodos actualmente utilizados, por lo que se utiliza una fórmula que permite calcular la testosterona biodisponible (utilizando SHBG y albúmina). Otras aproximaciones es el índice

de andrógenos libre, la subunidad alfa libre (fas) de las glicoproteínas, LH, FSH, TSH; su medición es concordante con LH y se libera pulsátilmente. Son útiles los estudios de pulsatilidad (24 hrs) para determinar el pattern de liberación.

También es necesario determinar otras hormonas según la clínica como tiroideas, hormona del crecimiento y por supuesto prolactina idealmente un pool.

El estudio de hormonas en la mujer está orientado a ver la ovulación y el hipoestrogenismo presente, LH y FSH inapropiadamente bajos o normales para el nivel bajo de estrógenos, (idealmente en fase folicular si aún no hay amenorrea), y los niveles de progesterona en fase lútea (día 20 del ciclo) para determinar anovulación.

El espermiograma nos permite determinar los grados de alteración de espermiogenesis.

TESTS FUNCIONALES

Nos ayudan a determinar el nivel de daño:

Test de GnRh: Determina si el nivel de la alteración es pituitario

Test de HCG (Gonadotropina corionica): determina el grado de respuesta testicular a hcg

Test de clomifeno: determina si la causa se ubica en el hipotálamo

FORMAS ESPECIALES DE HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

EUNUCO FÉRTIL

Es una forma parcial de hipogonadismo hipogonadotrofo, en la pulsatilidad de GnRh es incompleta e insuficiente para lograr una adecuada concentración de testosterona intratesticular y espermiogenesis, Por lo que hay déficit aislado de LH.

HIPOGONADOTROPISMO IDIOPÁTICO

Son trastornos de la ontogénesis del núcleo arcuato por lo que hay déficit de GnRh con ausencia de causas secundarias asociadas, estos casos son sin anosmia. Existe agregación familiar y se asocian en un porcentaje variable a genopatías, infertilidad y microdeleciones del cromosoma Y.

HIPOGONADISMO POR DÉFICIT DE LAS CÉLULAS DE LEYDIG

Trastornos centrales pueden inhibir la función de las células de Leydig por déficit de GnRh y LH asociado a niveles de andrógenos normales o exagerados como por ejemplo el uso de anabólicos, hiperplasia suprarrenal con aumento de andrógenos que inhiben el hipotálamo pero mantienen los niveles de andrógenos. Lo mismo pueden dar, hiperprolactinemia, y déficit de FSH sola (muy raro).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO FUNCIONAL

Trastornos asociados a situaciones clínicas que alteran funcionalmente el pulso de GnRh hipotalámico. Según la severidad del trastorno será el grado de compromiso habiendo disfunciones que logran mantener una estrogenización adecuada, oligomenorrea hasta fallas totales con amenorrea y severo hipoestrogenismo.

Es frecuente que esto ocurra en las mujeres en relación a estrés, sobreentrenamiento físico, y desnutrición crónica más anorexia nerviosa. Lo importante de estas alteraciones es que son reversibles ejemplificado lo anterior en que el test de clomifeno, (dependiendo del grado de déficit de estrógenos) resulta positivo y reversible.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO

El problema aquí es la falla gonadal primaria que puede ser congénita o adquirida.

Determina la pérdida del feedback negativo para el hipotálamo –hipófisis, la caída de estrógenos y más proteínas como inhibinas, en el caso del ovario y testosterona y proteínas en el testículo determina el alza de LH y de FSH.

Puede ser:

Congénita	<ul style="list-style-type: none"> disgenesia gonadal disgenesia de turner (45X0)(mujer) disgenesia de noonan (turner masculino) disgenesia gónada pura xx, xy mosaicos 46xy,48xxxy,48xxyy anorquia y criptorquidea distrofia miotonica ataxia telangectasia
Adquirida	<ul style="list-style-type: none"> Anorquia /orquitis Ooforitis autoinmune Trastornos sistémicos, alcoholismo, Cirrosis, Insuficiencia Renal, Drogas, Irradiación Defectos enzimáticos en la síntesis de testosterona

La clínica del hipogonadismo hipergodotrofo es muy similar al hipogonadotrofo salvo los subtipos especiales.

TRASTORNOS EN EL HOMBRE

Klinefelter es la disgenesia gónada más frecuente en el hombre se caracteriza clínicamente por presentar habito prepuberal, ginecomastia y testes pequeños y duros. Esta alteración va progresando en la falla en la producción de testosterona y, lo mismo ocurre con la espermiogenesis que va progresando de grados variables de oligospermia a azospermia.

FSH esta muy elevada LH presenta valores a veces normales debido a los grados variables de virilización. Frecuencia: 1/500 hombres.

Distrofia miotonica

Distrofia muscular congénita asociada a cataratas y calvicie. En el testículo la función, de las células de Leydig esta alterada y la espermiogenesis también, con la LH elevada los niveles de testosterona son normales a bajos.

Trastornos enzimáticos

Son variados trastornos que alteran la esteroidogenesis determinando grados variables, los hombres con déficit de 17alfa hidroxilasa, c17-20liasa, 17cetoesteroides reductasa se presentan como mujeres fenotipicas con virilización parcial, los hombres con déficit parciales se presentan con hipospadias, Ginecomastias, y falta de desarrollo púbera completo.

Lo mas frecuente son trastornos gonadales secundarios a trastornos adquiridos, como drogas Radiación y infecciones como orquitis urleana de origen viral como los Virus de la parotiditis. Los trastornos de las células germinales determinan que cuando las células de Sertoli y germinales están lo bastante disminuidas los niveles de FSH aumentan sin un aumento concomitante de la LH.

El síndrome de Sertoli solo, pérdida de las células germinales, con conservación relativa de las células de Leydig.

La insuficiencia idiopática de los tubulos seminíferos

Es un subgrupo importante de hombres con oligospermia o azospermia sin causa especifica, la FSH esta muy elevada. Es posible la asociación a microdeleciones del cromosoma y, sitio daz. Estas deleciones son múltiples y se están determinando, pueden dar grados variables de azospermia, oligospermia.

Los trastornos con resistencia parcial a andrógenos se caracterizan cuando esta resistencia es total En producir varones fenotipicamente femeninos, con 46xy de genotipo. Esta condición extrema es variable dependiendo de esto la androgenizacion es incompleta, habiendo hipospadia, escroto bifido, criptorquidea.

HIPERANDROGENISMO FEMENINO

Dra. Teresa Sir Petermann
Campus Occidente

Introducción

El hiperandrogenismo, definido como un estado de aumento de la producción androgénica o de la actividad androgénica en la mujer, constituye uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes en la mujer, sobre todo durante el inicio de su etapa reproductiva.

Este síndrome puede exteriorizarse a través de cambios cosméticos (hirsutismo, acné, seborrea y alopecia), alteraciones metabólicas (obesidad e insulinoresistencia) y disfunción ovárica (alteraciones del ciclo menstrual, anovulación crónica y esterilidad).

Las manifestaciones cosméticas o periféricas del hiperandrogenismo son relativamente frecuentes, presentándose el hirsutismo en el 2-8% de la población femenina de origen caucásico o negro. El 80% de los hirsutismos, el 50% del acné post-puberal y el 50% de las alopecias androgénicas de la mujer, se asocian a aumento de los andrógenos circulantes, o sea, a una hiperandrogenemia.

Los andrógenos son un grupo o conjunto de esteroides de 19 átomos de carbono que en la mujer provienen de tres orígenes fisiológicos: los ovarios, las suprarrenales y la conversión de precursores androgénicos en andrógenos en el tejido adiposo, los músculos y otros parénquimas. Los de mayor importancia en la mujer normal son la testosterona (T), la dihidrotestosterona (DHT), la androstenediona (AND) y de la dehidroepiandrosterona (DHA) y su sulfato (DHAS).

La androstenediona deriva en un 60% de los ovarios y en un 40% de la suprarrenal; la testosterona deriva del ovario en un 25%, de la suprarrenal en el otro 25% y en el 50% restante proviene de la conversión periférica de androstenediona en los parénquimas ya mencionados. La dehidroepiandrosterona proviene en un 80% de las suprarrenales mientras que su sulfato se origina en el 90-98% de ésta.

La testosterona es el principal marcador androgénico de origen ovárico, ya que cerca de 2/3 de su concentración circulante proviene directa o indirectamente del ovario. La DHEAS, por su parte, es el principal marcador androgénico suprarrenal debido a que se produce casi en su totalidad en las suprarrenales.

La concentración de los distintos andrógenos circulantes puede ser modificada por diversos factores fisiológicos entre otros: tipo de secreción, ritmo circadiano, ciclo ovárico y edad, los que deben ser considerados en el momento de interpretar los resultados. Es así como tanto la T como la AND presentan una modalidad pulsátil y circadiana de secreción, y sus concentraciones plasmáticas varían con el ciclo ovárico siendo máximas en el momento de la ovulación. La presencia de estas fluctuaciones fisiológicas pone en evidencia además, que una determinación aislada de andrógenos puede en algunos casos dar una información relativa del trastorno.

La testosterona se considera como el andrógeno circulante más potente. Puede ejercer su acción metabólica directamente al actuar sobre un receptor nuclear específico, como ocurre en el cerebro en el hígado y en el músculo o indirectamente a través de su transformación previa en dihidrotestosterona, lo que aumenta su efecto androgénico. Este paso metabólico depende de la enzima 5 α -reductasa y es estrictamente necesario para la acción de la testosterona en la piel y para que se manifiesten los signos cutáneos de hiperandrogenismo. Se ha podido establecer que la actividad de la 5 α -reductasa cutánea es estimulada por los andrógenos y que las mujeres hirsutas tienen una actividad de 5 α -reductasa cutánea mayor que las mujeres no hirsutas. Por lo tanto, en mujeres hirsutas es posible que una mayor producción androgénica aumente la actividad de esta enzima o que estas mujeres pudieran tener un aumento intrínseco de la actividad de esta enzima o una mayor sensibilidad de ésta para ser activada por los andrógenos. La actividad de esta enzima varía en las distintas razas, siendo mayor en los pueblos mediterráneos, cuyas mujeres son más hirsutas que las de los pueblos indígenas del continente americano, en las cuales esta expresión androgénica es rara.

De lo anteriormente expuesto se desprende que el efecto androgénico no sólo va a depender de la cantidad de andrógenos secretados sino también de la actividad de la enzima 5 α -reductasa. Otro factor que influye en la expresión androgénica es la concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) la que regula la fracción libre de andrógenos y por lo tanto, la actividad androgénica. Aumentan la concentración de SHBG los estrógenos y las hormonas tiroideas, y la disminuyen los andrógenos y la insulina. La concentración de testosterona total puede ser similar entre una mujer normal y una hirsuta pero la diferencia entre ambas radica en el porcentaje de testosterona libre, el cual es de 1% en normales y 2-3% en hirsutas.

Además, influyen en el metabolismo de los andrógenos en la mujer, la cantidad de grasa corporal, la actividad física, los niveles de estrógenos coexistentes y otras hormonas, entre las que cabe mencionar la insulina, la que inhibe la síntesis hepática de SHBG y estimula la producción de andrógenos por el compartimento teco-estromal del ovario.

UNIDAD PILOSEBACEA Y MANIFESTACIONES DEL HIPERANDROGENISMO

La unidad pilosebácea (UPS) es una estructura compleja y dinámica de la piel cuya fisiología es parcialmente conocida. Esta formada por el folículo piloso con su pelo o tallo y la glándula sebácea (Figura 1). Esta estructura es regulada por numerosos factores y hormonas entre otros las hormonas sexuales y los factores de crecimiento.

Para una mejor comprensión del tema, es necesario tener presente algunos conceptos respecto a la fisiología de la UPS (Figura 1):

- a) Los folículos pilosos se desarrollan en la vida intrauterina y por lo tanto su número queda definido ya en esa etapa. Posteriormente sólo hay un mayor o menor desarrollo de ellos, pero no la aparición de nuevos folículos.
- b) En el momento del nacimiento la piel está cubierta de un vello fino o lanugo. Este vello fino se hace más o menos evidente en el curso de la vida, cubriendo todo el cuerpo a excepción de las palmas de las manos y plantas de los pies.
- c) Por acción de los andrógenos, parte del vello fino se transforma en uno grueso y pigmentado, que es el denominado vello terminal o sexual.

La mujer tiene zonas en las que normalmente existe vello terminal; pubis y axilas. Este aparece en ambos sexos durante la pubertad por acción de los andrógenos suprarrenales. En el hombre este tipo de vello además aparece en la barba, bigote, tórax, abdomen y muslos, pero su aparición en estas zonas en la mujer es patológica. Cuando esto ocurre se habla de hirsutismo, término que en el uso clínico es aplicado sólo a la mujer y se refiere a un aumento del vello en regiones en las cuales su presencia es normal en el hombre pero anormal en la mujer.

Los andrógenos aumentan la producción de sebo por la glándula sebácea, lo que es un requisito para el desarrollo de acné. Durante la adolescencia aumenta el acné por acción de los andrógenos adrenales durante la adrenarquia y luego por efecto de los andrógenos de origen gonadal durante la pubertad.

La habilidad de la UPS de producir sebo en respuesta a los andrógenos es un mecanismo común a todos ellos que conduce al acné independiente del origen del andrógeno. La producción de sebo no sólo depende del nivel de andrógenos sino que también de la actividad de la 5 α -reductasa. Debido a la alta concentración de 5 α -reductasa en la glándula sebácea, se presume que la DHT es el principal andrógeno implicado en este efecto.

Hirsutismo

Es un trastorno en el cual la mujer presenta vello terminal o sexual en zonas no habituales para ella. Es una entidad clínica que se observa frecuentemente en las adolescentes. Debe diferenciarse de la hipertrichosis que es un aumento del vello no sexual en todo el cuerpo o en zonas aisladas y que puede o no tener significado patológico. Por último, sólo cuando el hirsutismo coexiste con una morfología androide con rasgos tales como voz ronca, hipertrofia del clítoris, hipertrofia muscular y calvicie se habla de virilismo.

Otras manifestaciones del hiperandrogenismo, que se presentan durante el período pre-puberal y que puede estar relacionada con el desarrollo de un hiperandrogenismo en la adolescencia es la pubarquia prematura (PP). La PP se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años de edad y puede ser la primera manifestación de un hiperandrogenismo femenino. Durante mucho tiempo fue considerada una entidad benigna debida probablemente a una maduración adrenal prematura o a un aumento de la sensibilidad periférica a andrógenos adrenales. No obstante los estudios de Ibañez y cols establecen que en la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico funcional, hiperinsulinismo y dislipidemia esta aumentada en niñas adolescentes con antecedente de PP y que la PP se asocia además con el antecedente de pequeño para la edad gestacional. Por lo tanto la PP en la niña sería precedida por el antecedente de pequeño para la edad gestacional y se continuaría con la aparición de hiperandrogenismo ovárico, hiperinsulinismo y dislipidemia las cuales serían factores de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida adulta. Se postula que esta secuencia de eventos tendrían como factor común a la resistencia insulínica la cual sería el factor primario condicionante de todas ellas.

Acné

Es una enfermedad crónica, frecuente y multifactorial de la UPS, la cual afecta hasta el 50% de las adolescentes. En su patogenia influyen un conjunto de hechos no totalmente establecidos. Por acción hormonal aumenta el sebo, lo cual produce obstrucción del folículo piloso y facilita el desarrollo de microflora local (*Propionibacterium acnés*). Como consecuencia de estos dos fenómenos; obstrucción y colonización, a lo cual se agrega la queratinización folicular, se rompe el folículo con la consecuente inflamación tisular debido al efecto irritativo del sebo y a la respuesta inmunológica a la infección bacteriana. En la mujer, el desarrollo de acné en presencia de hirsutismo es atribuible al hiperandrogenismo en el 80% de los casos. La aparición de acné sin otra manifestación cutánea de hiperandrogenismo es más difícil de ser atribuido a él. No obstante, el 30-50% de las mujeres con acné exclusivo presentan aumento de la secreción de por lo menos un andrógeno. No se ha demostrado diferencias en el nivel de andrógenos entre las mujeres que presentan acné e hirsutismo de las que presentan acné exclusivo, ni tampoco entre la severidad del acné ni la hiperandrogenemia. Estas observaciones sugieren que frente a un estímulo androgénico similar, la glándula sebácea y el folículo piloso responden de diferente manera a pesar de que constituyen una sola unidad.

Alopecia androgénica

Otra manifestación del hiperandrogenismo que se observa escasamente en la adolescente es la alopecia androgénica. Esta condición afecta tanto al hombre como a la mujer y su primera expresión es la presencia de recesos temporales frontoparietales prematuros (antes de los 30 años). El cuero cabelludo tiene zonas andrógeno-sensibles y andrógeno-insensibles, lo que explica la distribución particular de la alopecia androgénica. En las zonas andrógeno sensibles (fronto-parietal), el folículo piloso responde a los andrógenos acortando la fase anágena (fase de crecimiento), lo que provoca una regresión del pelo. Puede o no asociarse a hirsutismo y al igual que este responde a los antiandrógenos.

Causas de hiperandrogenismo

De acuerdo a sus mecanismos de producción, el hiperandrogenismo puede deberse básicamente a un aumento de la sensibilidad del folículo piloso frente al estímulo androgénico normal, por una mayor actividad de la 5-alfa reductasa (hirsutismo periférico o "idiopático") o a un aumento en la producción de andrógenos, sea funcional o tumoral, de origen adrenal, ovárico, mixto o indeterminado. De las múltiples causas que pueden dar origen a un hiperandrogenismo destacan, según severidad los tumores ováricos y suprarrenales productores de andrógenos, el síndrome de Cushing y el síndrome de resistencia insulínica y según su frecuencia el síndrome de ovario poliquístico, el hirsutismo periférico y la hiperplasia suprarrenal congénita (Tabla 1).

En cuanto a las características más destacadas de estos trastornos, el hiperandrogenismo periférico o también denominado hirsutismo idiopático se presenta en niñas con ciclos menstruales regulares en las cuales el estudio hormonal por lo general no demuestra alteraciones. Esta variedad de hiperandrogenismo se debería a un aumento de la actividad de la 5-alfa reductasa cutánea o a un

aumento sutil en la tasa de producción androgénica la cual no alcanza a ser pesquisada con los métodos de medición tradicionales. Aunque aproximadamente el 10% de los hirsutismos pueden corresponder a esta variedad, muchas veces este diagnóstico es favorecido si la evaluación del laboratorio es demasiado superficial o las técnicas utilizadas no son lo suficientemente sensibles.

La causa más común de hiperplasia suprarrenal de expresión tardía es el déficit de la 21-hidroxilasa, la cual se presenta entre el 1-3% de las pacientes hirsutas. Este defecto debe sospecharse en pacientes que presentan 17OHP matinal mayor de 2 ng/ml en fase folicular y es diagnóstico si este valor es superior a 6 ng/ml. Cifras intermedias hacen necesario efectuar un test de ACTH.

En segundo lugar se encuentra la hiperplasia suprarrenal de expresión tardía por déficit de la 3 β -ol-deshidrogenasa, cuya forma atenuada es muy poco frecuente. Se caracteriza por un aumento de las concentraciones basales de DHEA y DHEAS y un aumento exagerado de 17-OH-pregnenolona/ 17-OH-progesterona mayor de 8 (normal <4, déficit de 21-hidroxilasa 0.5)

Por último, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas, se estima además, que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres en edad reproductiva. En estas pacientes suele encontrarse grados variables de resistencia insulínica hasta en un 60% de los casos y sobre el 40% de ellos desarrollan intolerancia a la glucosa y diabetes 2 al final de la cuarta década de su vida

El diagnóstico del SOP se basa en la combinación de irregularidad menstrual (oligomenorrea o amenorrea por anovulación crónica), hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, seborrea) o bioquímico (aumento de los andrógenos circulante) y ausencia de otras causas específicas de hiperandrogenismo adrenal o hipofisiario La ecografía es un elemento auxiliar y su normalidad no descarta el diagnóstico. La constatación de una resistencia insulínica, más que al diagnóstico es útil para establecer el tipo de SOP y definir el tratamiento.

Su cuadro clínico es muy polimorfo y varía de acuerdo a la edad de la paciente. Por lo general las manifestaciones clínicas se inician en el período perimenárquico con la aparición de alteraciones menstruales (oligomenorrea, amenorrea secundaria y metrorragia disfuncional por hiperplasia endometrial), manifestaciones de hiperandrogenismo (acné, seborrea, hirsutismo y alopecia androgénica) y obesidad por lo general de tipo androide. Como se mencionó anteriormente, estudios recientes establecen que el SOP puede debutar antes de este período con una adrenarquia prematura y un hiperinsulinismo los que han sido relacionados con el retraso del crecimiento intrauterino y el nacimiento de un niño pequeño para la edad gestacional. En el periodo reproductivo, las pacientes suelen consultar además por infertilidad. Las manifestaciones del hiperandrogenismo son leves o moderadas, la virilización es rara. En las pacientes obesas y /o hiperinsulinémicas puede observarse acantosis nigricans en las zonas de pliegues. El cuadro clínico constituido persiste en el tiempo y no regresa espontáneamente. Los riesgos a largo plazo derivan del hiperestrogenismo relativo el cual se asocia a cánceres estrógeno-dependientes (endometrial y mamario) y de la hiperinsulinemia crónica (diabetes 2 y cardiopatía coronaria). El SOP por ser una enfermedad endocrino-metabólica con consecuencias deletéreas debe diagnosticarse y tratarse oportunamente.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Como en todas las patologías endocrinas, el diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, el examen físico y una adecuada selección de las investigaciones de laboratorio, las que incluyen determinaciones hormonales y estudio por imágenes (ecotomografía ovárica, tomografía axial computada de suprarrenales, etc.).

En la historia clínica se debe documentar el inicio del desarrollo puberal y su progresión, inicio del hiperandrogenismo (relacionarlo con las etapas de Tanner y la menarquia), forma de comienzo (brusco o gradual), historia menstrual, antecedentes familiares de hirsutismo y diabetes, antecedente de consumo de drogas, anabólicos y anovulatorios, peso habitual y aumentos de peso, cambios de la voz y de la libido y síntomas que pueden orientar a Cushing, acromegalia o trastornos de la función tiroídea. En el examen físico general debe consignarse el peso, la talla, el índice de masa corporal, el

índice cintura, el índice cintura/cadera, la presión arterial y los cambios de la voz. En el examen físico segmentario, constatar la distribución de la grasa corporal, presencia de acné, seborrea alopecia, acantosis nigricans y estigmas de Cushing. Distribución del vello corporal y áreas comprometidas (barbilla, bigote, patillas, inter-mamareo, infraumbilical, extremidades superiores e inferiores etc.). Debe completarse el examen físico con el examen de las mamas, verificar si hay atrofia mamaria y galactorrea, y el examen externo de los genitales para pesquisar signos tempranos de virilización (cliteromegalia).

Selección de pacientes para estudio. Tienen prioridades los siguientes casos:

Hirsutismo más alteraciones menstruales o anovulación, hirsutismo de progresión rápida, no relacionado a la pubertad y con signos externos de virilización, hirsutismo asociado a otros signos tales como ovario agrandado, galactorrea, obesidad, hipertensión, acantosis nigricans, estigmas de Cushing, acné post-puberal rebelde al tratamiento dermatológico y el antecedente de pubarquía prematura sobretodo si se asocia a pequeño para la edad gestacional.

ESQUEMA DE ESTUDIO

Entre las múltiples estrategias diagnósticas, las que consideramos más adecuadas en nuestro medio son las determinaciones de:

a. Testosterona plasmática. Es el andrógeno que sufre el mayor incremento en los tumores virilizantes del ovario (>2 ng/ml) y en algunos de origen suprarrenal. Es el principal andrógeno que causa hirsutismo en la mujer, no obstante puede estar normal en una mujer hirsuta por lo que se aconseja determinar siempre el índice de andrógenos libres.

b. Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS). Es el mejor marcador de hiperandrogenismo suprarrenal. Debe sospecharse tumor suprarrenal con valores mayores de 7000ng/ml.

c. 17 hidroxiprogesterona (OHP). Es el mejor metabolito para descartar déficit de la enzima 21-hidroxilasa. Su valor normal en ayunas en fase folicular temprana del ciclo menstrual es de 2 ng/ml. Cifras entre 2 y 6 ng/ml hacen necesario efectuar un test de ACTH el cual consiste en la administración endovenosa de 0,25 ug de ACTH. Valores de OHP superiores a 10 a los 60 minutos post ACTH establecen el diagnóstico.

d. SHBG (Sex hormone binding globulin). Permite sospechar resistencia insulínica cuando su concentración es baja y calcular el índice de andrógenos libres y la testosterona libre de acuerdo a las siguientes fórmulas:

Índice de andrógenos libres = Testosterona (nmol)/ SHBG (nmol)x100 (Valor normal < 4.5) (Para convertir la T de ng/ml a nmol/l debe multiplicarse el valor x 3.467)

T libre (pmol/l) = % T libre x T total (pmol/l) (Valor normal = 10-35 pmol/l ó 3-10 pg/ml)

% T libre = $1/(0,81 (SHBG - T \text{ total}) + 21)$

Cuando coexisten los signos de androgenización con la anovulación crónica, es aconsejable completar el estudio con la determinación de LH, FSH, PRL y hormonas tiroideas.

Las mediciones hormonales deben efectuarse en la fase folicular temprana (días 3-7) del ciclo menstrual en las pacientes que presenten ciclos menstruales regulares o con oligomenorrea e indistintamente en las pacientes con amenorrea. Además, las extracciones de sangre deben efectuarse antes del mediodía ya que la mayoría de los andrógenos presentan ritmos circadianos de secreción.

Con estas determinaciones se logra establecer una hipótesis diagnóstica que debe complementarse con otros estudios: radiológicos, ultrasonográficos, prueba de tolerancia a la glucosa con medición de insulina y perfil lipídico para evaluar resistencia insulínica y rara vez procedimientos invasivos...

Evaluación de la enfermedad metabólica asociada al hiperandrogenismo

La anovulación crónica hiperandrogenica a menudo se asocia a resistencia insulínica, la cual puede estar incluso presente en niñas de índice de masa corporal normal. La resistencia insulínica predispone a las pacientes a desarrollar una diabetes tipo 2 y una cardiopatía coronaria precozmente por lo que debe ser evaluada en toda paciente con el diagnóstico de SOP. La evaluación de la resistencia insulínica en la práctica clínica habitual puede ser hecha con varios métodos.

Medición basal en ayunas de glicemia e insulina. Una insulinemia basal > de 15 uU/ml y un índice glicemia/insulinemia < de 4.5 son sugerentes de resistencia insulínica.

Test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina. Son sugerentes de resistencia insulínica una insulinemia a los 60 minutos mayor de 100 uU/ml y a los 120 minutos mayor de 60 uU/ml.

Test de tolerancia a la insulina. Consiste en la administración de 0.1 U/kg peso por vía endovenosa y la medición de glicemias antes y después de la inyección de insulina en tiempos establecidos. La pendiente de la curva de descenso de la glicemia será mayor mientras mayor sea la sensibilidad tisular a la insulina y será más plana mientras menor sea esta. Es un método de fácil ejecución, rápido de bajo costo y que da un índice de sensibilidad a la insulina que se compara con métodos más sofisticados.

Estrategia diagnóstica. El origen del hiperandrogenismo debe ser establecido. En lo posible buscar causas específicas de androgenización (Síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, resistencia insulínica) ya que éstas requieren de una terapia determinada. El estudio se inicia con la anamnesis, el examen físico general, el examen de los genitales externos, la ecotomografía pelviana y el conjunto de determinaciones hormonales básicas mencionadas.

En los casos en que los andrógenos y el índice androgénico estén normales o muy discretamente aumentados y no coexista una anovulación, no se justifica continuar el estudio, por el contrario la anovulación crónica con o sin hirsutismo orienta a descartar un SOP. En presencia de signos de virilización debe descartarse en primera instancia un tumor, una hiperplasia virilizante congénita o una resistencia insulínica severa.

En pacientes obesas con anovulación crónica y en aquellas que existe sospecha de resistencia insulínica debe evaluarse el metabolismo glucídico y lipídico. Solo en casos extremos y muy excepcionalmente, sobre todo cuando se sospecha un tumor, está indicada la cateterización de las venas ováricas y suprarrenales y la laparotomía exploradora.

TRATAMIENTO DEL HIPERANDROGENISMO Y TRASTORNOS ASOCIADOS

El tratamiento está orientado a corregir la hiperandrogenemia, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo (Hirsutismo, acné y alopecia androgénica), la anovulación crónica y las alteraciones metabólicas asociadas a la insulinoresistencia y al hiperinsulinismo.

Uno de los factores decisivos en la elección inicial de la terapia en la mujer post-menárquica es el deseo o no de gestación, no obstante, la corrección de las alteraciones metabólicas debe preceder o acompañar a las otras medidas terapéuticas. Por ser la mayoría de los trastornos que cursan con hiperandrogenismo de tipo crónico, cuya curación espontánea es dudosa, los tratamientos deben iniciarse precozmente y ser prolongados.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPERANDROGENISMO Y DE LA HIPERANDROGENEMIA

Los métodos que se pueden utilizar están dirigidos a inhibir la esteroidogénesis ovárica, suprarrenal o ambas, aumentar la proteína transportadora de andrógenos, bloquear el receptor nuclear de andrógenos, inhibir la 5- α reductasa y por último utilizar recursos cosméticos.

Los anticonceptivos orales con progestinas de baja actividad androgénica (como es el desogestrel y el gestodeno), o antiandrogénica (como ciproterona, clomedanona y drospiridona) son de gran utilidad ya que suprimen la secreción de LH y, por ende, disminuyen la síntesis ovárica de testosterona, aumentan la concentración plasmática de SHBG, lo que disminuye los andrógenos y estrógenos libres y por último permiten una descamación regular del endometrio con lo que se evita el riesgo de hiperplasia endometrial. El inconveniente de los anticonceptivos orales es que pueden deteriorar la resistencia insulínica y aumentar la síntesis hepática de triglicéridos.

Los antiandrógenos son compuestos de tipo esteroideal como el acetato de ciproterona y la espironolactona o no esteroideal como la flutamida y el finasteride que antagonizan al receptor de

andrógenos en el folículo piloso y la glándula sebácea. La elección del antiandrógeno depende de cada caso en particular tomando en cuenta el mecanismo de acción y los efectos adversos de cada droga. Los dos primeros son muy efectivos en suprimir la hiperandrogenemia (Tabla 2) mientras que la flutamida y el finasteride son efectivos bloqueador periférico de la acción androgénica pero no modifican el nivel de andrógenos ováricos (Tabla 3). Los antiandrógenos, sin excepción están contraindicados en el embarazo ya que pueden provocar feminización de un feto masculino. Por lo tanto deben usarse en combinación con un anticonceptivo en aquellas pacientes que tienen actividad sexual. La asociación de un antiandrógeno con un anticonceptivo oral potencia el efecto antiandrogénico. Los antiandrógenos también pueden asociarse entre si como por ejemplo, ciproterona con finasteride; espironolactona con flutamida pero la asociación de ciproterona con flutamida no es recomendada por el riesgo de compromiso hepático.

Los análogos de GnRH pueden ser utilizados para producir una inhibición prolongada y reversible del eje gonadal lo que secundariamente disminuye la producción de andrógenos ováricos. Se utilizan en los hiperandrogenismos muy severos. Tienen la ventaja de no modificar negativamente la secreción de insulina, el perfil lipídico ni los factores de coagulación por lo que pueden utilizarse en pacientes obesas con resistencia insulínica severa. No obstante, son de alto costo, inducen hipoestrogenismo y no tienen un efecto costo-beneficio a largo plazo superior al uso de antiandrógenos asociados a anticonceptivos orales.

Los glucocorticoides, en el manejo del hiperandrogenismo, presentan efectos adversos mayores que los efectos beneficiosos entre otros: intolerancia a la glucosa, osteoporosis, alza de peso y acentuación de la resistencia insulínica. Estos efectos se presentan en el 10-20% de los pacientes tratados, aún con las dosis más bajas. En la actualidad se reserva esta terapia (dexametasona 0,25-0,5 en la noche) exclusivamente para pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

Manejo de la anovulación crónica

Las pacientes anovulatorias sobre todo si son obesas y/o resistentes a la insulina, tienen un mayor riesgo de presentar metrorragia disfuncional por hiperplasia endometrial y desarrollar eventualmente cáncer de endometrio. En estas pacientes debe corregirse en primer lugar la obesidad, ya que está demostrado que esta sola medida en pacientes obesas sobre todo aquellas portadoras de síndrome de ovario poliquístico disminuye los niveles de insulina, testosterona y LH, permitiendo la reanudación espontánea de la ciclicidad ovárica y de la ovulación.

En las pacientes que no menstrúan espontáneamente se puede utilizar progestinas en dosis bajas en forma cíclica (medroxiprogesterona acetato 5-10 mg/día por 12-15 días al mes). Los inductores de ovulación como el citrato de clomifeno no deben utilizarse para reanudar la ciclicidad ovárica en las adolescentes hiperandrogénicas ya que al producir un desenfreno de la secreción de ambas gonadotropinas produce una hiperestimulación ovárica y agrava la hiperandrogenemia. Además estudios recientes sugieren que su uso prolongado podría aumentar el riesgo de cáncer ovárico. Estas drogas solo deben utilizarse en mujeres en edad reproductiva que deseen embarazo.

Tratamiento de los trastornos metabólicos

Debe combatirse la obesidad en primer lugar mediante dieta y ejercicio físico regular. La obesidad agrava la disminución de la SHBG, la resistencia insulínica y las alteraciones derivadas de la hiperinsulinemia como hipertensión arterial, dislipidemia e intolerancia a la glucosa.

El posible rol de la hiperinsulinemia en la patogenia del SOP, ha motivado el uso de drogas que disminuyen los niveles de insulina o que aumentan la sensibilidad tisular a la insulina, en el control del hiperandrogenismo y de las alteraciones metabólicas asociadas a ella. Entre ellas cabe mencionar a la metformina a una droga cuyo uso se ha introducido recientemente en adolescentes con hiperandrogenismo asociado a resistencia insulínica.

La metformina es una biguanida utilizada con frecuencia en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente, que aumenta la sensibilidad tisular a la insulina sin producir hipoglucemia, disminuye los niveles de insulina circulante, aumenta la concentración de SHBG y tiene un efecto favorable sobre el perfil lipídico. Estudios recientes establecen además que esta droga aumenta la

actividad de la fosfoinositol 3-quinasa del receptor de insulina y disminuye la actividad de la enzima citocromo P450C17 ovárica y adrenal, lo que sería particularmente beneficioso en el manejo de pacientes con SOP insulino-resistente.

El hecho que la metformina sea beneficiosa en adolescentes normopeso con hiperandrogenismo ovárico y resistencia insulínica en el control de los trastornos metabólicos y de la hiperandrogenemia, abre la posibilidad de que esta droga pueda ser utilizada precozmente y en forma prolongada en la prevención del desarrollo de diabetes 2 y enfermedad cardiovascular. El tratamiento de la hipertensión arterial, la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa de estas pacientes debe seguir los mismos principios que rigen para las pacientes no hiperandrogénicas y que se discuten en los capítulos correspondientes.

En síntesis: Independiente de su causa, cualquier trastorno en la biosíntesis y en el metabolismo androgénico produce un efecto deletéreo, que tiene manifestaciones clínicas de tipo cosmética y funcional. Las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo son un motivo frecuente de preocupación y de consulta femenina. Ellas constituyen un denominador común de un conjunto de trastornos que pueden ir desde variaciones fisiológicas en la producción y acción androgénica a patologías severas las que siempre deben ser descartadas.

SINDROME DE CUSHING

Dra Verónica Araya Q
HOSPITAL CLINICO - CAMPUS NORTE

Corresponde al conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio y las complicaciones metabólicas derivadas de un exceso de cortisol.

Clasificación:

Exógeno:

Por uso de corticoterapia en altas dosis por tiempo prolongado

Endógeno:

Por aumento de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales.

Esta hipersecreción de cortisol se puede clasificar a su vez en:

ACTH dependiente

Cushing

Adenoma hipofisiario productor de ACTH o enfermedad de

constituyendo el síndrome de ACTH ectópico.

Tumores productores de ACTH: pulmón, timo, páncreas,

ACTH independiente

Adenoma suprarrenal

Carcinoma suprarrenal

Hiperplasia suprarrenal bilateral micro o macronodular

La causa más frecuente es la hipofisiaria alcanzando a un 75% de los casos y se presenta de preferencia en mujeres.

Desde el punto de vista clínico el S de Cushing se caracteriza por:

Cara redonda y pletórica

Obesidad androide

Hipertensión arterial

Relleno de los huecos supraclaviculares

Atrofia muscular y miopatía proximal

Piel fina y atrófica, equimosis espontáneas y estrías violáceas, anchas en abdomen, tórax y extremidades.

Osteoporosis

Trastornos neuropsiquiátricos

Hiperandrogenismo

Alteraciones menstruales: oligomenorrea o amenorrea.

Hiperpigmentación de pliegues y superficies extensoras en los pacientes en que existe un marcado aumento de ACTH.

En un paciente obeso el hallazgo de relleno de los huecos supraclaviculares, atrofia muscular, miopatía proximal, osteoporosis o alteraciones psiquiátricas obligan a descartar un S. de Cushing.

Desde el punto de vista del laboratorio general se puede encontrar:

En el hemograma: aneosinofilia y linfopenia

Hipokalemia que, en algunos casos de ACTH ectópico puede llegar a niveles bajo 2 mEq/l.

Intolerancia a glucosa o diabetes

Dislipidemia,

Una vez que se establece la sospecha clínica de S de Cushing, se debe confirmar el hipercortisolismo por medio de exámenes bioquímicos. Los exámenes que hasta ahora han demostrado mayor utilidad son el cortisol libre en orina de 24 horas (CLU) y el test de supresión con 1 mg de dexametasona a las 23 h o test de Nugent.

El CLU consiste en la determinación del cortisol libre de sus proteínas ligantes. Algunas series han establecido hasta un 100% de sensibilidad y 98% de especificidad pero, hay que considerar que hasta un 15% de los S de Cushing puede tener al menos 1 determinación dentro del rango normal, por lo cual, es aconsejable en los casos con alta sospecha clínica, realizar más de una medición en diferentes muestras de orina recolectadas en días distintos. Es categórico de S. de Cushing, el hallazgo de un CLU aumentado 2 o más veces sobre el límite superior del rango normal, el cual dependerá según la técnica o kit utilizado en cada laboratorio.

Un hecho a tener en consideración al interpretar el resultado del CLU es el volumen de la recolección de orina. Volúmenes urinarios sobre 4 litros, pueden dar valores falsamente elevados debido a que la mayoría del cortisol filtrado es metabolizado o reabsorbido. Una ingestión de líquidos aumentada determina un mayor volumen urinario lo que puede reducir la fracción de cortisol que es metabolizado. Lo inverso ocurre con volúmenes urinarios bajos o en la IRC. Siempre se debe medir creatinina en la misma muestra para asegurarse que la recolección de orina fue completa. Varias determinaciones dentro del rango normal, realizadas en las condiciones adecuadas, hacen el diagnóstico de S de Cushing poco probable.

El test de Nugent consiste en la medición de cortisol plasmático a la mañana siguiente de una dosis de dexametasona de 1 mg administrada a las 23 h. La dexametasona es un corticoide sintético que no es detectado por el método que se utiliza para medir cortisol. Tradicionalmente el punto de corte entre la normalidad y el hipercortisolismo era 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ pero, como existen S de Cushing que pueden suprimir bajo este nivel, lo que puede determinar un porcentaje no despreciable de falsos negativos, en la última reunión de expertos para un consenso en el diagnóstico de síndrome de Cushing de 2003, se sugirió utilizar un valor menor de 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$. En nuestra casuística, prácticamente ningún S de Cushing suprime bajo este nivel, a diferencia de los sujetos normales que sí lo hacen e incluso, habitualmente suprimen bajo 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Al interpretar el examen se debe tener presente algunas condiciones que pueden aumentar falsamente el resultado del cortisol como por ejemplo: uso de estrógenos o anticonceptivos orales y el embarazo que aumentan la CBG o proteína transportadora de cortisol, drogas que pueden aumentar el metabolismo de la dexametasona como la rifampicina o los anticonvulsivantes y finalmente, asegurarse que el paciente ingirió la dexametasona en forma adecuada.

Cortisol plasmático de las 23 h: en condiciones normales el cortisol plasmático alcanza su valor más alto alrededor de las 8 AM y su valor más bajo cercano a la medianoche (ritmo circadiano). El cortisol matinal ha demostrado tener poca utilidad en el diagnóstico del S de Cushing ya que, aproximadamente un 60% de ellos puede presentar un valor dentro del rango normal pero, en el hipercortisolismo endógeno de cualquier etiología, el cortisol de las 23 h se encuentra elevado sobre 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en todos los casos.

El inconveniente surge del hecho que para aplicar estos criterios el paciente debe ser hospitalizado al menos 48 h antes de la determinación y no debe ser despertado al momento de la toma de muestra para eliminar el factor estrés. Para salvar este problema se ha introducido el uso de la medición del cortisol libre en saliva, lo que permite realizar el examen sin necesidad de internar al paciente y tiene la ventaja que el cortisol permanece estable en la muestra de saliva hasta por una semana. Es diagnóstico de S. de Cushing un valor >8.6 nmol/L.

El test de Liddle o test de supresión con dosis bajas de dexametasona o consiste en la administración de una dosis de dexametasona de 0.5 mg cada 6h durante dos días. Se debe realizar una recolección de orina de 24h previo al inicio de la dexametasona y otra al segundo día. Un valor menor de 36 $\mu\text{g}/24\text{h}$ se observa en sujetos normales. El inconveniente de esta prueba es que sólo alcanza alrededor de un 55% de sensibilidad para discriminar entre sujetos normales y con S. de Cushing por lo tanto es poco recomendable su uso como test diagnóstico.

Cuando dos pruebas se encuentran alteradas el diagnóstico de S de Cushing es seguro y el paciente debe ser derivado al especialista para realizar el estudio etiológico. Cuando se encuentra una de dos

pruebas alterada o, existe una alta sospecha clínica y los resultados no han sido concluyentes también se debe derivar al especialista para confirmar o descartar el diagnóstico.

DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

Es de resorte del especialista solicitar e interpretar las pruebas funcionales que orientan a la causa del S. de Cushing y que permiten solicitar los exámenes de imágenes precisos.

La determinación de ACTH plasmática en una muestra matinal permite orientarse a una causa ACTH independiente o suprarrenal en que se encontrarán valores suprimidos bajo el rango normal o ACTH dependiente, en los cuales se encontrará dentro del rango normal o elevada.

Cuando se sospecha una causa ACTH dependiente se deben aplicar pruebas que permitan discriminar entre una enfermedad de Cushing y un tumor productor de ACTH ectópico.

Dentro de estas pruebas las que han demostrado mayor utilidad son: la supresión con dosis altas de dexametasona (8 mg) a las 23 h o test de Tyrrel y la prueba combinada de supresión con dexametasona en dosis bajas previo a la estimulación con un secretagogo de ACTH, ya sea factor liberador de corticotropina (CRF) o desmopresina (DDAVP), esta última es la más utilizada en nuestro medio por su disponibilidad y menor costo.

En el caso de la enfermedad de Cushing se observa una supresión del cortisol plasmático de más del 50% respecto del valor basal en el test de Tyrrel porque los corticotropos tumorales conservan la capacidad de suprimir a dosis altas de corticoides.

En la prueba de estimulación se observa una ausencia de supresión con la dexametasona y un aumento del cortisol como respuesta al estímulo, lo que no se observa en el caso del tumor ectópico productor de ACTH en que no hay supresión ni aumento de los niveles de cortisol. Esta prueba también permite diferenciar a los sujetos normales de los con enfermedad de Cushing los cuales suprimen con la dexametasona pero, no son capaces de responder al estímulo con secretagogo. Hay que recalcar que en estas pruebas se pueden encontrar falsos positivos y negativos lo que enfatiza el hecho que estos pacientes deben ser estudiados por un especialista competente para evitar por una parte gastos innecesarios en exámenes mal solicitados y por otra, errores terapéuticos.

Métodos radiológicos: en el caso de que se confirme desde el punto de vista del laboratorio la sospecha de una enfermedad de Cushing, el examen indicado es la Resonancia nuclear magnética que permite detectar adenomas menores de 1 cm.

En el caso que la sospecha de la etiología sea una localización suprarrenal el examen de imagen a solicitar es una Tomografía computada de abdomen o RNM de suprarrenales. La TAC de abdomen con corte fino a nivel suprarrenal continúa siendo un examen sensible y de menor costo.

Cuando se sospecha un ACTH ectópico se debe indicar primero una Tomografía computada de tórax por ser ésta la ubicación más frecuente de estos tumores (carcinomas bronquiales de células pequeñas, timo).

TRATAMIENTO

En síndrome de Cushing de cualquier etiología el tratamiento siempre es quirúrgico.

En enfermedad de Cushing, en la mayoría de los casos, por tratarse de microadenomas se realiza una resección transesfenoidal del tumor (RTE).

Los tumores suprarrenales son mayoritariamente benignos y en estos casos está indicada una suprarrenalectomía unilateral, a diferencia de la hiperplasia en que se debe realizar una suprarrenalectomía bilateral.

En los tumores ectópicos que pueden ser identificados, que son resecables y que no tienen metástasis, su extirpación suele ser curativa pero, en los casos en que no es posible localizarlos está indicada la suprarrenalectomía bilateral para evitar la progresión de las complicaciones derivadas del exceso de cortisol mientras se hace evidente el tumor primario.

En los casos de tumores irresecables o diseminados, al igual que en el carcinoma suprarrenal con metástasis, se pueden utilizar terapias antiglucocorticoides (mitotane, aminoglutetimida, ketoconazol, RU486).

El mitotane es un adrenolítico que actúa a nivel mitocondrial y que finalmente lleva a la destrucción de las mitocondrias y necrosis de las células de la corteza produciendo una suprarrenalectomía médica. La aminoglutetimida y el ketoconazol actúan bloqueando enzimas citocromo p450 de la vía de síntesis del cortisol. Después de un tiempo de uso se puede observar un aumento de los niveles de cortisol debido a la disminución de la supresión de la ACTH, que comienza a estimular nuevamente a la suprarrenal.

El Mifepristone (RU-486) es una droga anti-progestacional que, a altas dosis, compete con los glucocorticoides por la unión a su receptor, bloqueando su acción. De estas, sólo el ketoconazol se encuentra disponible en nuestro medio.

PRONOSTICO

El pronóstico del S. de Cushing depende de un diagnóstico precoz y correcto y de la aplicación de una terapéutica adecuada. El paciente que evoluciona con un hipercortisolismo prolongado presenta una elevada morbi-mortalidad derivada de complicaciones metabólicas, eventos cardiovasculares, fracturas patológicas y trastornos psiquiátricos de difícil control.

TERAPIA CORTICOIDAL

Dra. Verónica Araya
Hospital Clínico – Campus Norte

La terapia corticoidal es ampliamente utilizada en el tratamiento de patologías de diversas etiologías (mesenquimáticas, neoplásicas, dermatológicas, renales, entre otras) por su efecto antiinflamatorio y también inmunosupresor.

Las acciones de los glucocorticoides se ejercen a diversos niveles lo que explica los efectos que se producen a altas concentraciones.

En el hígado estimulan la neoglucogénesis y la glicogenólisis y en los tejidos periféricos (grasa y músculo) determinan un aumento de la resistencia a la acción de la insulina, disminuyendo la captación y utilización de la glucosa, lo que determina la aparición de hiperglicemia.

En el tejido adiposo estimulan la lipólisis y la liberación de glicerol y ácidos grasos.

En el músculo aumentan la degradación de proteínas que, al igual que los ácidos grasos libres servirán de substrato en el hígado para la síntesis de glucosa.

En el tejido conectivo suprimen la síntesis de colágeno y componentes de la matriz extracelular. Esto explica la atrofia muscular y cutánea.

En el hueso inhiben la función de los osteoblastos lo que, junto con la disminución de la absorción de calcio y aumento de su excreción urinaria pueden producir osteopenia y osteoporosis.

En el sistema inmune producen una redistribución de los linfocitos desde el intravascular hacia los tejidos linfáticos.

Existen diferentes tipos de corticoides sintéticos los que generalmente tienen mayor potencia antiinflamatoria y menor actividad mineralocorticoide que los naturales y con una vida media más prolongada (tabla 1).

La potencia relativa de los corticoides sintéticos se mide de acuerdo a su actividad glucocorticoide: potencia antiinflamatoria, de supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (H-H-S) y actividad mineralocorticoide (retención de sal), con respecto del cortisol.

El uso de corticoides en altas dosis por tiempo prolongado determina el desarrollo de un S. de Cushing secundario o iatrogénico con las mismas repercusiones clínicas y metabólicas que el S. de

Cushing endógeno (ver capítulo de S. de Cushing). Por lo tanto en todo paciente en esta situación se debe pesquisar y prevenir la aparición de estas complicaciones.

Control periódico de glicemias ya que en pacientes de riesgo (intolerancia a la glucosa previa o antecedentes de diabetes gestacional), puede hacerse evidente una diabetes mellitus. En pacientes previamente diabéticos suele ser necesaria insulino terapia durante el periodo en que son utilizadas las dosis más altas de corticoides.

Restricción de sal para evitar retención hidrosalina e hipertensión arterial. Evaluación de masa ósea con densitometría y suplementación de calcio y vitamina D para prevenir la pérdida de masa ósea debido a la disminución de absorción de calcio desde el intestino y uso de bisfosfonatos en dosis preventivas. En los casos que ya presentan osteoporosis se deben utilizar terapias antireabsortivas específicas (ver osteoporosis).

Además se debe instaurar medidas profilácticas para evitar la aparición de úlcera gastroduodenal y la reactivación de una tuberculosis.

SUSPENSION DE LA TERAPIA CORTICOIDAL

Las situaciones que hacen plantear la suspensión de la terapia corticoidal y uso de una terapia alternativa son:

Cuando no se ha obtenido un efecto terapéutico adecuado a pesar de haber seguido correctamente los protocolos establecidos.

Cuando los efectos colaterales no son controlables con las terapias adecuadas (HTA, diabetes, osteoporosis).

Dos complicaciones que requieren la suspensión inmediata son:

Psicosis corticoidal aguda porque a menudo no responden al tratamiento con drogas antipsicóticas habituales.

Úlcera corneal por virus herpes porque puede llegar rápidamente a perforación y ceguera.

ESQUEMAS DE DESCENSO DE GLUCOCORTICOIDES

La terapia corticoidal mantenida por menos de tres semanas puede ser suspendida sin problemas al igual que en el caso de terapias con dosis de prednisona de 5 mg o menos por día.

Existen varios esquemas propuestos pero los más utilizados son:

- Disminución del 10-20% de la dosis utilizada cada una o dos semanas. Con este esquema generalmente no se producen síntomas de déficit de cortisol.

- Esquema de días alternos: después que el esquema diario llega a 20 a 30 mg de prednisona al día, se disminuye la dosis del día alterno en 5 mg cada una a dos semanas hasta que la dosis es 20 a 30 mg alternando con 10 mg. Entonces se disminuye la dosis del día alterno a 2.5 mg cada una o dos semanas hasta que la dosis del día alterno llega a cero. En este punto se disminuye el resto de la droga igual que para el esquema de descenso descrito previamente.

SUPRESION DEL EJE H-H-S

Muchos estudios han demostrado que la supresión del eje HHS ocurre con dosis de prednisona sobre 5 mg/día. Dosis de 40 mg/m² o mayores, pueden causar supresión en periodos tan cortos como 5 días sobre todo si se utilizan varias dosis al día.

En general no se produce supresión del eje H-H-S en los pacientes que han recibido cualquier dosis de corticoides por menos de tres semanas o, los que reciben terapia crónica en días alternos.

Los pacientes en los que se debe asumir que tienen una supresión funcional del eje HHS son los que han recibido más de 20 mg de prednisona diarios por más de tres semanas y los que tienen un S. de Cushing establecido.

Estos pacientes deben ser tratados como cualquier paciente con insuficiencia suprarrenal frente a situaciones de estrés como infecciones graves, cirugías o traumas.

El tiempo en que se recupera el eje es variable de un paciente a otro, pudiendo fluctuar desde tres y hasta doce meses. Para evaluar su recuperación se puede utilizar la prueba de ACTH de acción rápida, aplicando los mismos criterios que para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria.

TABLA 1			
Acción		Actividad Glucocorticoide	Actividad Mineralocorticoide
Corta (vida $\frac{1}{2}$ menor de 12 h)	Cortisol Cortisona	1 0,8	1 0,8
Intermedia (vida $\frac{1}{2}$ entre 12 y 36 h)	Prednisona	4	0.25
	Prednisolona	4	0.25
	Metilprednisolona	5	<0.01
	Triamcinolona	5	<0.01
Acción prolongada (vida $\frac{1}{2}$ mayor de 48 h)	Betametasona	40	<0.01
	Dexametasona	25	<0.01

INSUFICIENCIA CORTICO-SUPRARENAL

Dr. Gilberto Pérez Pacheco
Campus Occidente

Definición: Incapacidad global o parcial de la corteza Suprarrenal (SR) para secretar sus hormonas, en relación con las necesidades fisiológicas del organismo. Atendiendo a su causa, se clasifican en:

PRIMARIAS:

Destrucción anatómica:

- Infeciosa
- autoinmune
- invasión: metástasis, hongos, etc.
- Hemorragias
- Remoción quirúrgica.

Alteración corticoesteroidogénesis:

- Hiperplasia SR congénita
- Acción de inhibidores enzimáticos: Metopirona, Op DDD, Ketoconazol.

SECUNDARIAS:

A) Enfermedades hipofisarias-hipotalámicas.

Hipopituitarismos de cualquier causa:

- Síndrome de Sheehan, tumores hipofisarios, aracnoidocele, etc.

Frenación del eje hipotálamo-hipófisis:

- Terapia esteroideal
- Hipercortisolismo endógeno, circunstancia en la que se produce una frenación del resto de la glándula suprarrenal.

La falla SR primaria se caracteriza por la combinación del déficit glucocorticoide y mineralocorticoide y por el desenfreno hipofisario en la secreción de ACTH. Para que exista expresión clínica debe haber destrucción anatómica de por lo menos un 90% de las glándulas.

La falla SR secundaria a déficit de ACTH difiere en que la función mineralocorticoide está conservada; y por otra parte podemos asistir a la expresión de otras deficiencias hipofisarias.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CRONICA PRIMARIA (Enfermedad de Addison). Sus etiologías más importantes son la TBC (Chile) y la autoinmune (países desarrollados).

Clínica: Suele tener un comienzo insidioso con pérdida de peso, astenia de tipo orgánico y trastornos gastrointestinales inespecíficos. Tendencia a lipotimias e hipotensión arterial y una progresiva hiperpigmentación melánica de piel y mucosas.

Diagnóstico: Es fácil cuando el cuadro clínico es clásico, pero puede ser muy difícil en otros. Algunas alteraciones biológicas pueden reflejarse en los exámenes generales como son: hiponatremia con hiperkalemia, eosinofilia y linfocitosis, etc.

Sin embargo, son las mediciones hormonales las que determinarán el diagnóstico. En la falla primaria encontramos valores basales de cortisol plasmático normales o disminuido y de ACTH elevado, en la forma secundaria tendremos valores disminuidos de cortisol plasmático y de ACTH (o inadecuadamente normales).

Debido a que no siempre estos resultados son categóricos para tener diagnóstico de certeza, resulta imperativo realizar pruebas de estimulación.

Valores de cortisol que descartan o aseguran el diagnóstico de hipocortisolismo:

- Se descarta con valores sobre: 18mg/dl.- Se pueda asegurar con valores menores de: < 3 mg/dl.
Las pruebas de estimulación más usadas son:

- Prueba de estimulación rápida: Se mide cortisolemia basal y luego se administra ACTH sintético 0,25 mg IM o EV, midiendo cortisolemia a los 30-60 minutos después. El sujeto normal debe duplicar el valor basal.

Prueba de estimulación prolongada: Se usa ACTH de acción prolongada (Depot) 1 mg IM y la medición de cortisol se hace a las 6-8 y hasta 24 horas. En la enfermedad de Addison no se logra respuesta adecuada con la estimulación. (En la Insuficiencia SR secundaria se logra luego de estimulación prolongada, una recuperación de la función inhibida.)

Test de Hipoglicemia: para el diagnóstico de ISR central.

Una vez precisada la falla SR (primaria o secundaria), debemos buscar la etiología del proceso.

Evolución y pronóstico: La historia natural de la afección tiene un curso tórpido con progresivo deterioro general y conduce en meses o años a la muerte.

Tratamiento: La hormonoterapia sustitutiva bien llevada ha cambiado radicalmente la evolución y pronóstico ominoso de ésta afección. El defecto glucocorticoide se corrige administrando CORTISOL (Hidrocortisona): 20 mg oral a las 8 AM y 10 mg a las 16 horas (imita el ritmo circadiano). El defecto mineralocorticoide se subsana con Florinef^(R) (9-alfa-Fluorohidrocortisona): 0,1 mg oral en la mañana. En la falla SR secundaria no se requiere esta última sustitución.

Esta pauta de sustitución es válida para la condición de vida habitual. Debemos instruir al paciente y familia para aumentar gradualmente la dosis en relación a situaciones de stress. En caso de máximo stress: cirugía, infecciones importantes, trabajo de parto, traumatismos, etc., debe usarse cortisol 100 mg EV c/8 horas, mientras dure dicha condición (a estas dosis no se requiere aporte mineralocorticoide).

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA (CRISIS SR)

Constituye una grave emergencia que pone en peligro la vida del paciente si no es diagnosticado y tratado en forma inmediata.

Mecanismos que llevan a la insuficiencia SR aguda:

Destrucción global de la SR (apoplejía)-- (Infección, Hemorragia o Trauma)
 Insuficiencia SR aguda

Reserva SR disminuída = + Stress -----1^a ó 2^a
 + Supresión de terapia sustitutiva.

Manifestaciones clínicas de la insuficiencia SR aguda (variables y engañosas):

- Trastornos digestivos.
- Colapso cardiovascular (hipovolemia).
- Alteraciones del SNC: se mezclan síntomas cerebromeníngeos y psíquicos.
- Calambres intensos.
- Hipertermia (deshidratación)

Diagnóstico: Se basa esencialmente en el cuadro clínico. El laboratorio general orienta en algunos datos: hipoglicemia, hiponatremia, hiperkalemia, acidosis metabólica, leve retención nitrogenada, ausencia de reacción hematológica al stress. Es útil tomar muestra para cortisolemia. La que se envía a procesamiento mientras se inicia tratamiento. Si es < 11 ug/dl es altamente indicador. Ante la sospecha diagnóstica no debe dilatarse el tratamiento que consiste en:

- Generosa reposición de volemia.
- Aporte de cortisol a dosis de stress: 100 mg ev. c/8 horas.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINO

Dr. Pedro Pineda B
HOSPITAL CLINICO CAMPUS NORTE

La hipertensión arterial (HTA) puede ser causada por múltiples procesos patológicos. En la mayoría de los casos no es posible identificar una etiología clara, denominándose HTA esencial. Sin embargo, este grupo no es homogéneo y está constituido por múltiples fenotipos diferentes, aún no bien caracterizados.

En cambio, en aproximadamente un 10 % de los casos existe una etiología única de la hipertensión, denominándose HTA secundaria. La importancia de su diagnóstico radica en la posibilidad de normalizar las cifras tensionales una vez tratada la enfermedad de base, y en evitar las complicaciones específicas de cada causa identificable. Las causas principales de HTA secundaria son las de origen endocrino, renal y vascular.

Existen múltiples enfermedades endocrinológicas que pueden cursar con HTA durante su evolución, las que deben sospecharse en base a sus características clínicas y síntomas acompañantes:

HTA mineralocorticoide

Hiperaldosteronismo primario

Adenoma productor de aldosterona

Hiperplasia adrenal idiopática

Aldosteronismo supresible por glucocorticoides

Exceso de acción mineralocorticoide

Exceso aparente de mineralocorticoides

Bloqueos congénitos de la síntesis de esteroides adrenales

Síndrome de Liddle

Feocromocitoma

Insulinorresistencia

Síndrome de Cushing

Acromegalia

Hiper e hipotiroidismo

Fármacos: Glucocorticoides - Anticonceptivos orales – Aminas simpaticomiméticas

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El exceso de aldosterona circulante provoca un aumento de la reabsorción de Na y Cl a nivel del túbulo colector cortical renal, generando hipervolemia e HTA, y favoreciendo además la excreción de K. Como mecanismo adaptativo, disminuye la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular renal (Figura 1).

En el adenoma productor de aldosterona y en la hiperplasia adrenal idiopática existe un mayor número de células que sintetizan esta hormona.

En el caso del aldosteronismo supresible por glucocorticoides existe una alteración genética que origina un gen quimérico, el que produce aldosterona en respuesta a ACTH. Este cuadro aparentemente tendría una frecuencia más alta de la previamente descrita.

La expresión clínica del hiperaldosteronismo primario es de una HTA de severidad variable, habitualmente con poca respuesta a terapia antihipertensiva, que pese a la fisiopatología descrita habitualmente no se acompaña de edema.

Pueden existir síntomas derivados del exceso de excreción de potasio como debilidad muscular, poliuria, calambres, parestesias, pudiendo llegar incluso a cuadros severos de parálisis periódica hipokalémica.

En el caso del aldosteronismo supresible por glucocorticoides (ASG), existe una fuerte historia familiar de HTA en pacientes jóvenes, en ocasiones asociado a accidentes vasculares hemorrágicos.

En los exámenes generales destaca la presencia de hipokalemia, la que puede ser espontánea o inducida por el uso de diuréticos. Sin embargo existe un porcentaje de casos en que la kalemia puede ser normal (especialmente en ASG).

Además puede detectarse una alcalosis metabólica asociada a la hipokalemia e hipernatremia leve.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario debe sospecharse en todo paciente hipertenso con hipokalemia, pudiendo medirse además la excreción de potasio en orina de 24 hrs. Sin embargo, el diagnóstico de certeza se realiza al detectar alteraciones en la relación Aldosterona / Renina plasmática (>30-50).

Estos exámenes son de menor disponibilidad y deben realizarse en condiciones basales (dieta sin restricción de sal, sin uso de medicamentos que alteren el eje renina-angiotensina-aldosterona), y su interpretación debiera ser realizada por especialistas en el tema.

Una vez confirmado el hiperaldosteronismo, debe precisarse su causa, a través de exámenes de imágenes (TAC abdominal, Resonancia Nuclear Magnética de abdomen), que pueden detectar la presencia de adenomas o hiperplasia adrenal bilateral.

El tratamiento del adenoma productor de aldosterona es quirúrgico, realizando una adrenalectomía unilateral. En el caso de la hiperplasia adrenal idiopática los fármacos de elección son los inhibidores de la síntesis de aldosterona (Espironolactona).

En el aldosteronismo supresible por glucocorticoides, el uso de dexametasona en dosis bajas permite suprimir la secreción endógena de ACTH y así disminuir la síntesis de aldosterona por el gen quimérico.

FEOCROMOCITOMA

Se denomina así a los tumores de células cromafines productoras de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina), localizados habitualmente en la médula suprarrenal.

Su frecuencia es baja (2-10 por millón de habitantes), pero es importante considerarlo ya que la HTA asociada a este cuadro puede ser revertir con la resección tumoral y de no ser diagnosticado, puede tener alta morbimortalidad.

La secreción de catecolaminas por el tumor provoca un importante aumento del tono vascular, lo que genera la HTA y además puede acompañarse con síntomas derivados de la activación del sistema simpático.

Pueden aparecer en forma esporádica o asociados a diversos síndromes de causa genética (Neoplasia endocrina múltiple tipo 2, enfermedad de Von Recklinghausen, Síndrome Von Hippel – Lindau), con importante agregación familiar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Asintomático (8-10%): Se detectan en el estudio de una masa SR detectada incidentalmente
HTA mantenida: (50-60%): Puede presentarse como una HTA crónica, pero habitualmente severa y asociada a síntomas de activación adrenérgica de aparición brusca:

Taquicardia	Palidez
Sudoración	Ansiedad
Cefalea	Temblores

HTA paroxística con periodos intercurrentes de normotensión (20-40%), acompañada de los síntomas descritos previamente.

Otras manifestaciones:

Respuesta paradójal al uso de betabloqueadores

HTA severa inducida por anestesia general

Fiebre

Hipotensión ortostática

Baja de peso

Las crisis de HTA paroxística deben diferenciarse de otras enfermedades que pueden tener manifestaciones comunes:

Trastornos de ansiedad o pánico

Accidente vascular encefálico

Abuso de drogas

Infarto agudo al miocardio

Hipertiroidismo

Taquiarritmias paroxísticas

Existe una “regla del 10%” que frecuentemente se aplica a estos tumores:

10% son extradrenales

10% son bilaterales

10% son malignos

10% son familiares

HALLAZGOS EN EXÁMENES DE LABORATORIO GENERAL

Hiperglicemia: Secundaria al efecto de catecolaminas sobre la secreción de insulina y la síntesis hepática de glucosa

Alza de hematocrito: Debido a la disminución del volumen plasmático

Hipercalcemia

DIAGNÓSTICO FUNCIONAL

Se realiza a través de la medición de catecolaminas o sus metabolitos en sangre u orina, la que debe realizarse en condiciones basales, sin fármacos que interfieran en su metabolismo (bloqueadores alfa y betaadrenérgicos, inhibidores ECA, antidepresivos tricíclicos, descongestionantes, alcohol).

Ácido vainillimandélico orina 24 hrs: Mayor disponibilidad, pero sensibilidad de sólo 60-70%

Catecolaminas plasmáticas: Sus niveles pueden ser variables durante el día

Catecolaminas o metanefrinas en orina 24 horas: Reflejan la secreción diaria de catecolaminas, tienen mejor sensibilidad y especificidad (Superior al 90%)

DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

Una vez demostrado el aumento de catecolaminas, debe pesquisarse su localización específica con tomografía computada o resonancia nuclear magnética de abdomen.

Existe además una técnica cintigráfica que permite detectar la presencia de células cromafines que pueden ser útil en los casos de localización extrarenal (cintigrafía con metayodobenzilguanidina – MIBG)

TRATAMIENTO

Debe realizarse la resección del tumor (adrenalectomía), que puede efectuarse por vía transabdominal, lumbar o laparoscópica, previa preparación farmacológica prolongada con alfa y betabloqueo para disminuir la descarga de catecolaminas durante el intraoperatorio. Es una cirugía de alta complejidad dado el manejo hemodinámico estricto que debe realizarse para evitar complicaciones derivadas de la manipulación del tumor.

PRONÓSTICO

Un alto porcentaje (60-75%) de los pacientes puede mantenerse normotensos luego de la resección del feocromocitoma, y deben ser controlados periódicamente con la medición de catecolaminas en sangre u orina.

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Dr. Nelson Wohlk G
Campus Oriente

Las Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM) se caracterizan por la presencia de tumores que involucran dos o más glándulas endocrinas en un mismo paciente. Su prevalencia se estima entre 20 y 200 por 1 millón de habitantes; sin embargo dado que su expresión es variable y los síntomas muchas veces son leves, es probable que esta prevalencia pueda ser mayor. Los tipos celulares implicados en estos tumores tienen un precursor embriológico común en el neuroectoderma, con capacidad para captar y decarboxilar precursores amínicos: de ahí el nombre de células APUD (del inglés "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation"). Estas entidades clínicas se han revelado como un modelo de patologías en que la aplicación de técnicas de biología molecular ha perfeccionado su diagnóstico y tratamiento. Existen 2 formas principales de NEM denominadas como tipo 1 y 2, heredándose ambas en forma autosómica dominante.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE NEM tipo 1 (Tabla 1)

Corresponde a una enfermedad autosómica dominante producida por mutaciones del gen supresor de tumores llamado MEN1. Es la asociación de tumores ubicados en las Paratiroides, Pituitaria y entero-Pancreáticos (enfermedad de las 3P). Además, se ha descrito la asociación de tumores corticales adrenales, carcinoides, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas. Su presentación clínica es muy variable, pudiendo comprometer una o las tres glándulas antes mencionadas. Un tumor de la hipófisis o del páncreas puede secretar múltiples péptidos, lo cual también explica la variabilidad de las manifestaciones clínicas.

La manifestación más frecuente es el hiperparatiroidismo (95%). El estudio bioquímico revela la presencia de hipercalcemia moderada y PTH sérica elevada. Anatomopatológicamente la enfermedad afecta generalmente las 4 paratiroides, encontrándose adenomas múltiples o hiperplasia. La indicación de la cirugía es similar a la de aquellos pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico. Una indicación adicional es la presencia de enfermedad ulcerosa péptica severa causada por un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison). La hipercalcemia típicamente empeora la hipergastrinemia y la paratiroidectomía podría reducir la secreción de gastrina en pacientes con gastrinoma.

Los tumores de los islotes pancreáticos y tracto gastrointestinal comprenden la segunda manifestación más frecuente. Los más comunes son los gastrinomas (50%) e insulinomas (33%) y, menos frecuentes, el glucagonoma, tumores productores de VIP (péptido intestinal vasoactivo) o de PP (polipéptido pancreático). Los gastrinomas son la principal causa de morbi-mortalidad; 40- 60 % de ellos son malignos y la mitad de los pacientes ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico. La presencia de este tumor, junto con la asociación de hipersecreción gástrica de ácido clorhídrico, con úlceras pépticas únicas o múltiples recurrentes, diarrea secretora e hipergastrinemia se denomina "síndrome de Zollinger- Ellison", pero sólo un tercio de ellos tienen un cuadro de NEM 1.

El diagnóstico de gastrinoma se establece por una hipergastrinemia en ayunas, generalmente sobre los 300 pg/ml, El intento para tratar este síndrome cuando es asociado a NEM 1 involucra la resección del tumor palpable o pancreatectomía parcial, aunque este procedimiento generalmente falla en curar la hipersecreción de gastrina. Tanto la naturaleza multifocal como la mayor frecuencia de tumores pequeños y escondidos en el duodeno, contribuyen a la falta de eficacia en la cirugía. Por lo tanto la terapia más adecuada sería la administración de un inhibidor de la H^+/K^+ asa tales como omeprazol, lansoprazol o esomeprazol.

La principal manifestación clínica de los insulinomas es la hipoglicemia, la cual se produce después del ayuno o ejercicio y mejora con la ingesta de glucosa. El análisis bioquímico revela hiperinsulinemia, hipoglicemia y péptido C elevado. Es muy común que los insulinomas sean tumores muy pequeños y múltiples y en ocasiones existe más bien compromiso difuso del páncreas (nesidioblastosis).

El tratamiento es complicado debido a la posible presencia de insulinomas múltiples, o a que las técnicas preoperatoria o intraoperatoria de localización del tumor no ubiquen tumores pequeños. Así, algunos cirujanos con experiencia, recomiendan la escisión de cualquier tumor localizado en la cabeza del páncreas más pancreatectomía subtotal distal.

El tumor hipofisario se presenta en el 65% de las NEM 1. Aproximadamente 60% de estos tumores secretan prolactina, 25% GH, 3% ACTH y el resto no funcionante. Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño del tumor y de las hormonas secretadas. Pacientes con NEM 1 y tumores hipofisarios deben ser tratados de la misma manera que aquellos pacientes con tumores esporádicos.

Clasificación y características clínicas de las NEM 2 (ver tabla 1):

Es también una enfermedad autosómica dominante. El gen causante del síndrome es el proto-oncogen RET.

La manifestación más común y característica de las NEM 2 es la hiperplasia de las células C del tiroides (parafoliculares), la cual evoluciona hasta desarrollar finalmente el cáncer medular del tiroides (CMT). Sólo el 25% de CMT se asocia a NEM 2. Se han identificado tres formas diferentes de NEM 2 (Tabla 1): NEM 2A, la variedad más frecuente (75%), se caracteriza además de CMT, por feocromocitoma (30- 50%) e hiperparatiroidismo (15-30%). La segunda forma es el Cáncer Medular Tiroideo Familiar (CMTF) cuya única manifestación es el CMT en varios miembros de la familia. La tercera forma clínica se denomina NEM 2B, considerada la de peor pronóstico, siendo el CMT de aparición mucho más precoz que en las otras formas, presenta feocromocitoma en 30-50%, al igual que en NEM 2A, no hay compromiso de paratiroides; pero, a diferencia de las otras variedades, existen anomalías esqueléticas (hábito marfanoide), alteraciones oftalmológicas (prominencia corneal, engrosamiento palpebral, neuromas subconjuntivales) neuromas bucales y ganglioneuromatosis gastrointestinal. Clínicamente, el diagnóstico clínico de CMT familiar no difiere de la forma esporádica, presentándose como un nódulo uni o bilateral, aunque la anatomía patológica generalmente detecta compromiso multicéntrico y bilateral. Bioquímicamente, el diagnóstico de hiperplasia de las células C o CMT, se basa en la detección de cifras elevadas de calcitonina sérica basal o luego de la estimulación con pentagastrina y/o calcio iv. Otro marcador es la medición sérica del Antígeno Carcinoembrionario (CEA) el cual se correlaciona directamente con la desdiferenciación del tumor.

La tiroidectomía total y linfadenectomía cervical es el tratamiento mandatorio y la única manera de curar el CMT. Aún en pacientes con la variedad aparentemente esporádica de CMT, también se sugiere el mismo procedimiento. Todo paciente con CMT debe evaluarse antes de la tiroidectomía ante la posibilidad de presentar un feocromocitoma; en el caso de encontrarlo, éste debe ser removido primero. También todo paciente con la forma aparentemente esporádica deberá realizarse estudio genético para descartar que se trate de una NEM 2 (mediante el estudio genético del proto-oncogen RET). La tiroidectomía profiláctica (TP) está indicada en todo paciente que presente la mutación del proto-oncogen RET. La edad de ésta dependerá del tipo de mutación: aquellas mutaciones ubicadas en el exón 16, codón 918 (NEM 2B) la TP y resección ganglianoar deberá realizarse antes de los 6 meses de vida. Aquellos con mutaciones del exón 11 codón 634 y exón 10 codones 609, 611, 618, 620 y 630 la TP se hará a los 5 años y la linfadenectomía se hará en todo aquello con ganglio sospechoso o en cualquiera que tenga 10 o más años en el momento de la TP. Aquellos con mutaciones de los exones 13 (codón 768, 790 y 791), exón 14 (codón 804) y exón 15 (codón 891) la TP se hará entre los 5 y 10 años y la linfadenectomía en aquellos también con ganglios sospechosos o en aquellos en los que la TP se haga después de los 20 años de edad.

La radioterapia no se recomienda, excepto cuando el tumor compromete las partes blandas del cuello (grasa, músculo). El radioyodo a diferencia de los otros cánceres diferenciados no presta utilidad alguna.

El feocromocitoma tiende a progresar lentamente de su precursor, la hiperplasia adrenal medular. Hay también una alta probabilidad de feocromocitoma bilateral a diferencia de los pacientes con feocromocitomas esporádicos. El feocromocitoma extra- adrenal (paragangliomas) es raro en NEM 2. El feocromocitoma clínicamente se puede presentar con la triada consistente en cefalea episódica, sudoración y taquicardia en un paciente hipertenso. La hipertensión es paroxística en 50% de los

casos, mientras que el resto aparece como hipertenso esencial. La presencia de los 3 síntomas previamente mencionados es altamente sugerente de feocromocitoma, pero no está presente en todos los casos.

Diagnóstico de feocromocitoma- Aunque éste es sugerido por la sintomatología, éste se establece por los tests urinarios, sanguíneos e imagenológico. Los ensayos bioquímicos urinarios de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanillilmandélico están presentes en casi todos los casos) aunque el test con mayor especificidad y sensibilidad y no disponible en Chile, corresponde la medición plasmática de metanefrinas libres plasmáticas. La medición de catecolaminas plasmáticas tiene poca sensibilidad por lo que es preferible los test antes mencionado. Los tests imagenológico no son de primera línea, sino solicitarlo después de confirmar los exámenes bioquímicos. Ellos incluyen la TAC o resonancia nuclear magnética y el MIBG. Sin embargo el MIBG puede detectar hiperplasias medulares que no necesariamente progresan a feocromocitomas. La adrenalectomía bilateral se ha aconsejado en pacientes con feocromocitoma aparentemente unilateral, sin embargo se piensa que es mejor recomendar la adrenalectomía unilateral en aquellos en que la glándula contralateral aparece normal. El manejo del hiperparatiroidismo primario es similar a lo señalado en NEM 1

TABLA 1 Síndromes de Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM) y sus tumores característicos.

Tipo	Localización cromosómica	Tumores	% Ocurrencia
NEM 1	11q13	Paratiroides	80-90
		Islotes Pancreáticos	75
		Gastrinoma	40
		Insulinoma	10
		Glucagonoma	2
		VIPoma	2
		Polipéptido Pancreático	20
		Hipófisis anterior	65
		Somatotropinoma	5
		Corticotropinoma	2
		No funcionante	20
		Prolactinoma	20
		Tumores asociados	
		Corteza adrenal	25
Carcinoide	10		
Lipoma	30		
Angiofibromas	85		
Colagenomas	70		
NEM 2 A	10q11.2 Exones 10 y 11 proto-oncogen RET	Cáncer Medular Tiroideo, CMT	> 95
		Feocromocitoma	30- 40
		Hiperparatiroidismo	10-20
		Anormalidades asociadas Amiloidosis Cutánea Liquenificada Enfermedad de Hirschsprung	
NEM 2B	10q11.2 Exón 16 codón 918, Proto-oncogen RET	Feocromocitoma	50%
		Anormalidades asociadas Neuromas Mucosos Hábito Marfanoide Mucosos Bucales y Ganlglioneuromatosis Neuromas Subconjuntivales y Prominencia Nervios Corneales Megacolon	~ 100
CMT Familiar , (CMTF)	10q11.2 Exones 10, 11,13, 14 y 15 Proto-oncogen RET	CMT	> 95

TUMOR CARCINOIDE

Dr. Nelson Wohlk G.
Campus Oriente

Los tumores carcinoides son raros, pero son los tumores neuroendocrinos gastrointestinales más frecuentes. Los síntomas del síndrome de carcinoide (rubor cutáneo, diarrea) son infrecuentes y ocurren en 10% de los pacientes con carcinoides del intestino delgado. La edad de distribución varía entre la 2ª y la 9ª década con un peak entre los 50 y 70 años. Respecto a la incidencia, ésta es de 2,47 a 2,58 por 100,000. La mayoría de los tumores se ubican en el tracto gastrointestinal (55%) y sistema broncopulmonar (30%). Dentro del tracto GI, la mayoría se ubican en el intestino delgado (45%, especialmente ileon), seguidos de la ubicación en el recto (20%), apéndice (16%), colon (11%) y estómago (7%).

Su nombre se debe a que morfológicamente son diferentes y menos agresivos que los adenocarcinomas intestinales. Los carcinoides provienen de las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, tiñéndose con cromato de potasio (cromafin), características de las células que contienen serotonina. Se clasifican de acuerdo al sitio de origen embriológico en: carcinoides del intestino anterior (pulmón, bronquio, estómago), medio (intestino delgado, apéndice y colon proximal) y caudal o inferior (colon distal, recto y tracto genitourinario).

SINDROME CARCINOIDE

Este término se aplica a la constelación de síntomas mediado por varios factores hormonales elaborados por los tumores carcinoides. Estos tumores sintetizan, almacenan y liberan una variedad de polipéptidos, aminas (histamina), kaliceínas y prostaglandinas.

El hígado inactiva los productos bioactivos de los tumores carcinoides. Esto explicaría por qué los pacientes con tumor carcinoide gastrointestinal tienen el síndrome carcinoide sólo cuando presentan metástasis hepáticas, resultando en la secreción de productos del tumor hacia la vena hepática.

El metabolismo del triptofano se altera en casi todos los pacientes con el síndrome del carcinoide. En sujetos normales solo 1% del triptofano de la dieta es convertido a serotonina (ver figura); sin embargo, este valor puede incrementar a 70% o más en pacientes con este síndrome. La serotonina es entonces metabolizada a ácido 5 hidroxil indol acético (HIAA).

Sin embargo, algunos tumores del intestino anterior (gástrico, bronquial) pierden la enzima decarboxilasa que convierte hidroxil triptofano a serotonina, acumulándose entonces hidroxil triptofano y sus derivados (histamina).

Tumores del intestino caudal (colon transversal, descendente y recto) generalmente no dan síndrome de carcinoide ya que no pueden convertir triptofano a serotonina, aún cuando metastaticen al hígado. El gran consumo de triptofano para la síntesis de serotonina en estos tumores, puede conducir a déficit de proteínas, hipoalbuminemia, déficit de ácido nicotínico con o sin las manifestaciones clínicas de pelagra (piel escamosa áspera, glositis, estomatitis angular y confusión mental).

La producción tumoral de serotonina es la causa más probable de la diarrea, la cual estimula la secreción intestinal y motilidad, e inhibe la absorción intestinal. Serotonina puede estimular también el crecimiento de fibroblastos y fibrogénesis. Estos efectos pueden conducir a la fibrosis peritoneal y de las válvulas cardíacas.

Algunos carcinoides gástricos producen histamina, los cuales son responsables de los rubores atípicos asociados a estos tumores; ello también daría cuenta de la mayor incidencia de úlceras duodenales en este desorden.

Kaliceínas: algunos carcinoides producen kaliceína y metabolitos de éste como bradiquinina el cual es un potente vasodilatador y podría ser responsable de los rubores en algunos pacientes. Las kininas estimulan también la motilidad y permeabilidad vascular.

El tumor carcinoide también pueden secretar otros péptidos tales como prostaglandinas, insulina, corticotropina (ACTH), gastrina, VIP, somatostatina, pero sus efectos son muy débiles para producir síntomas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CARCINOIDE

Setenta y cinco a 80% de los pacientes con síndrome del carcinoide tienen tumores del intestino delgado; sin embargo solo 10- 13% de estos se asocian al Síndrome de carcinoide. Menos del 1% de aquellos ubicados en el apéndice y virtualmente ninguno del recto se asocian al síndrome de carcinoide. Los carcinoides gástricos y bronquiales se asocian a síndromes atípicos.

Rubor o bochornos cutáneos: la característica clínica del síndrome del carcinoide está dada por los rubores episódicos, ocurriendo en el 85% de los pacientes. Este dura 20- 30 segundos y compromete la cara, cuello y tórax superior, los cuales se ponen rojo, violáceo o púrpura. También se asocian a los rubores, la hipotensión y taquicardia. Los episodios de rubor ocurren espontáneamente, pero pueden ser provocados por los alimentos, alcohol, eventos emocionales, palpación hepática y anestesia.

Telangectasias venosas: Estas lesiones vasculares purpúricas, similares al acné rosáceo, aparecen tarde en el curso del síndrome y se ubican en nariz, labio superior y región malar.

Diarrea: Diarrea secretora ocurre en el 80% de los pacientes y a menudo es el componente más debilitante del síndrome. Las deposiciones son acuosas y sin sangre, explosivas y acompañadas de calambres abdominales.

Broncoespasmo: 10- 20% de los pacientes con síndrome de carcinoide tienen estridor y disnea, a menudo durante los episodios de flush. El estridor del carcinoide no debe ser confundido con asma bronquial ya que el tratamiento con agonistas beta, (salbutamol) puede gatillar una vasodilatación intensa y prolongada.

Lesiones valvulares cardíacas: Depósitos de tejido fibroso en el endocardio, especialmente del lado derecho (insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar) en forma de placas, ocurren el corazón, en 3-4% de los pacientes con el síndrome de carcinoide, llegando a 25-50% en el curso tardío de la enfermedad. El compromiso del lado izquierdo es mucho menos frecuente.

Manifestaciones menores: existen una serie de alteraciones asociadas a tumores carcinoides: el uso del triptofano para la síntesis de serotonina puede resultar en el desarrollo de pelagra (glositis, estomatitis angular, confusión mental, dermatitis); fibrosis mesentérica la cual se puede extender al retroperitoneo y causar obstrucción ureteral.

Otras variantes: algunos pacientes con carcinoide gástrico o bronquial pueden tener variaciones de la forma clásica: a) carcinoide gástrico: los rubores son en placas y de color guinda. La diarrea o lesión cardíaca son inusuales. El tumor en este caso produce histamina la cual explica el tipo de rubor y alta prevalencia de úlcera péptica.

b) carcinoide bronquial: en esta variante, los rubores pueden ser severos y prolongados, durando horas a días. Otras alteraciones en esta variante es el edema pulmonar fatal, síndrome de Cushing, hemoptisis masiva o recurrente.

DIAGNOSTICO SÍNDROME DE CARCINOIDE Y TUMOR CARCINOIDE

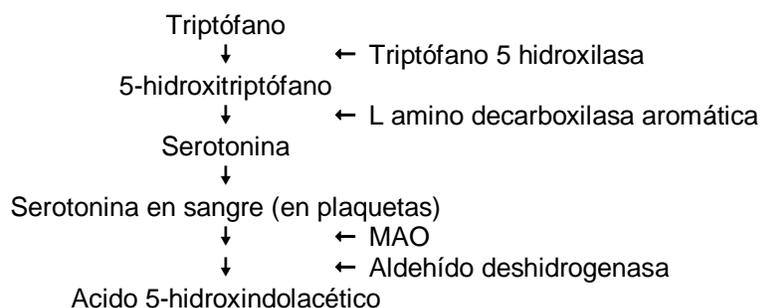
Muchos tumores carcinoides son descubiertos incidentalmente durante un procedimiento endoscópico o radiográfico planificado para otros propósitos. Esto es válido especialmente para los carcinoides gástricos y del recto. Cuando el tumor carcinoide causa síntomas, la evaluación inicial debe dirigirse a: a) verificar que los síntomas sugerentes de la presencia del síndrome carcinoide se deban a un tumor activo. B) localización del tumor.

Test bioquímicos para el síndrome de carcinoide- se debe considerar cuando el paciente tiene diarrea o rubores sin explicación. El diagnóstico de rubor por ejemplo, debe incluir una serie de eventos fisiológicos (menopausia, líquidos calientes, estrés), drogas (alcohol, alcohol asociado a clorpromazina o disulfirán, nitritos, diltiazem, bromocriptina, levodopa) y una serie de enfermedades distintas al síndrome de carcinoide (feocromocitoma, cáncer medular del tiroides, vipomas, mastocitosis sistémica, etc.).

EXCRECION URINARIA DE 5 HIAA

El test más útil para el diagnóstico inicial es la medición en orina de 24 horas del ácido 5 Hidroxi Indol Acético, el cual es el producto final en el metabolismo de la serotonina (5HIAA). Este test tiene una sensibilidad de 75% y especificidad de casi 100%, pero se debe tener en cuenta que la ingestión de ciertas drogas y comidas la pueden alterar ya sea aumentando o disminuyendo sus valores.

Figura N° 1



La mayoría de los pacientes con síndrome carcinoide presentan valores > 100 mg/d. Valores bajos pero sobre lo normal, se ven en pacientes con tumores carcinoides metastásicos sin el síndrome. Se debe recordar que la medición de la excreción urinaria de 5HIAA podría no ser útil en los carcinoides del intestino anterior (bronquial, gástrico), en los cuales a menudo falta la decarboxilasa aromática. En este caso, los tumores producen 5 hidroxitriptofano el cual se detecta en 60% de los carcinoides del intestino anterior.

Concentración de cromogranina.- Las cromograninas (A, B y C) son proteínas que se encuentran en una serie de tejidos neuroendocrinos. Aunque su concentración es paralela a la excreción de 5HIAA, generalmente no se usa para el diagnóstico del síndrome del carcinoide, aunque es útil como predictor de supervivencia.

Determinación de serotonina sérica (normal 71-310 ng/ml).- A menudo ayuda cuando la medición urinaria de 5HIAA da resultados equívocos.

Test provocativos.- epinefrina y pentagastrina. Aunque se mencionan en la literatura con el fin de inducir bochornos, ellos no se usan en la práctica clínica.

LOCALIZACION DEL TUMOR

Una vez que el diagnóstico bioquímico de síndrome de carcinoide se confirma mediante la elevación en la excreción urinaria de 5HIAA, se debe localizar el tumor. Dos técnicas se usan para este objetivo: la TAC abdominal y el cintigrama con 111 Indio-octotride.

El TAC identifica: metástasis hepáticas, ganglios mesentéricos, fibrosis peritoneal. Aunque puede ubicar tumor primario, es mejor en este caso el cintigrama con Indio- octotride

Cintigrama 111 Indio- octotride.- Esta es una técnica útil en la localización del tumor, ya que casi siempre contienen receptores a somatostatina, una propiedad compartida con otros tumores neuroendocrinos. Tiene una sensibilidad mayor de 90% en identificar tumores en aquellos pacientes con síndrome del carcinoide y es superior al cintigrama con MIBG (metayodobenzilguanidina).

Otros exámenes imagenológicos son los estudios endoscópicos y con bario, especialmente para pacientes con síntomas gástricos o del colon, video endoscopia RNM abdominal y angiografía reservado para pacientes seleccionados en los que no se ha podido encontrar el tumor por los otros métodos.

La radiografía y TAC de tórax pueden ayudara a localizar el carcinoide bronquial. Estos tumores tienden a localizarse centralmente, dentro del bronquio; sin embargo 20% se ubican periféricamente y se ven como nódulos solitarios pulmonares bien circunscritos.

TRATAMIENTO

El manejo de los tumores consiste en: a) remoción del tumor si no ha ocurrido metastásis. b) control de los síntomas. Es importante recordar que más del 90% de los pacientes con síndrome de carcinoide ya tienen metástasis; las excepciones son los bronquiales que producen síntomas sin metástasis.

Una vez localizado el tumor, el tratamiento es la cirugía. La extensión de la cirugía dependerá del sitio de origen y tamaño del tumor primario. Cabe recordar que una vez presentado los síntomas la gran mayoría ya tienen metástasis hepáticas. En este caso la cirugía puede ayudar en aquellos pacientes con carcinoide del intestino delgado para evitar la mesenteritis fibrosante.

PACIENTES CON TUMORES METASTÁSICOS Y SINDROME DE CARCINOIDE

Se pueden beneficiar con terapias para los distintos componentes del síndrome:

El paciente debe evitar factores que inducen bochornos, tales como ingestión de alcohol, actividad física exagerada.

Diarrea leve responde a fosfato de codeína y colestiramina

Asma puede tratarse con teofilinas o albuterol (que no precipita ataques de bochornos).

En pacientes con síntomas severos, la única droga que ha probado ser efectiva con toxicidad aceptable es el Octeotride, análogo de somatostatina. En su forma LAR (Octreotide LAR, lanreotide), la cual puede usarse IM y cada 30 d. Controla los síntomas y retarda el crecimiento del tumor. El problema con esta droga es su alto costo.

BIBLIOGRAFÍA DEL CURSO

General (para todos los capítulos)

-Harrison's Principles of Internal Medicine 17° Edition.2008

-Harrison's Principios de Medicina Interna 16° Edición. 2005

Hipófisis:

UPTODATE® CD ROM

Acromegalia

Giustina et al Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 85: 526-529, 2000.

Tiroides:

ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO.Dr. Hugo Pumarino C. Editorial Andrés Bello.

AVANCES EN LAS ENFERMEDADES DEL TIROIDES. E. López-Caffarena y G. Pineda. Series Clínicas. Sociedad Médica de Santiago.

TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. WILLIAMS. 2007. Jean Wilson & Daniel Foster.

Hiperandrogenismo:

-Rittmaster R S. Clinical review 73. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2559-2563.

-Sir-Petermann T, Castillo T, Muñoz S, Candia M, López G, Calvillán M. Prueba de tolerancia a la insulina. Un método útil para determinar resistencia insulínica en mujeres hiperandrogénicas. *Rev Méd Chile* 1996; 124:031-937.

-Sir-Petermann T, López G, Castillo T, Muñoz S, Durruty P y Calvillán M. Marcadores bioquímicos y métodos de cuantificación de insulinoresistencia en mujeres normales, obesas e hiperandrogénicas. *Rev Méd Chile* 1997; 125:997-985.

Síndrome de Cushing:

Contreras P, Araya V. "Síndrome de Cushing. Revisión a propósito de una casuística". *Rev Med Chile*. 1995, 123: 350-362.

HTA endocrina:

Endocrinology Clinics of North America December 1997 Diagnostic evaluation update.

Revista Médica de Chile Mayo 1999 vol 127 N° 5 Hipertensión arterial y mineralocorticoides

Neoplasia endocrina múltiple:

Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. Brandi ML y cols. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5658-71. Review.

Wohlk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordonez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Metab Clin North Am* 1996; 25: 1-25.

Wohlk N, Becker P, Veliz J, Pineda G. Neoplasias endocrinas múltiples: un modelo clínico para la aplicación de técnicas de genética molecular. *Rev. Med. Chile* 2000; 128 (7): 791- 800.

Nódulos Tiroideos:

Consenso de Nódulos Tiroideos en Chile. Campusano CM, Bello FM, Gonzalez RE, Lam JE, Liberman CG, Munizaga FC, Sapunar JZ, Wohlk NG. *Rev Med Chil*. 2004 Oct;132(10):1249.

Thyroid nodules: pathogenesis, diagnosis and treatment. CA Meier. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;14(4):559-75. Review.

Cáncer de Tiroides

Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2005. www.nccn.org

Hipertiroidismo:

Weetman A. Graves' disease.

N Engl J Med. 2000 Oct 26;343(17):1236-48. Review

Hipotiroidismo

Pearce E. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2646-55.

Enfermedades tiroideas subclínicas

Surks MI, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228-38. Review

