

COMPENDIO DE MEDICINA INTERNA

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Nota

Los autores del *Compendio de Medicina Interna* han cuidado con especial interés que las dosis de los diversos fármacos que figuran en la obra se adapten a los conocimientos vigentes. Ante eventuales cambios sobre el particular y la posibilidad de que se haya deslizado algún error, se recomienda que el lector efectúe la comprobación oportuna en caso de duda. Esta recomendación reviste singular importancia cuando se trata de fármacos de reciente introducción o poco utilizados.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

SÉPTIMA EDICIÓN

COMPENDIO DE MEDICINA INTERNA

Ciril Rozman

Catedrático de Medicina Interna
Profesor Emérito
Universitat de Barcelona

Francesc Cardellach

Catedrático de Medicina Interna
Universitat de Barcelona

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029 Barcelona, España

Compendio de Medicina Interna, 7.ª ed., de Ciril Rozman y Francesc Cardellach
© 2021 Elsevier España S.L.U. Ediciones anteriores: 1997, 2002, 2005, 2010, 2014, 2017.

ISBN: 978-84-9113-913-3

eISBN: 978-84-1382-058-3

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

Servicios editoriales: **GEA CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.**

Depósito legal: B 7.530-2021

Impreso en Polonia

Prólogo a la séptima edición

Como señalaba en el prólogo de la anterior edición, en 1997 acometí, por primera vez, la aventura de presentar este *Compendio de Medicina Interna* como complemento a la XIII edición del tratado *Farreras-Rozman. Medicina Interna*. Asimismo, se señalaban los motivos que me habían llevado a abordar este proyecto editorial. Entre ellos, destacaba que, a pesar del desarrollo de la medicina especializada, la medicina interna o, si se quiere, el espíritu del internismo como un modo de aproximación integral al paciente, sigue conservando una vigencia incuestionable. Otro motivo lo constituyó mi propia trayectoria profesional. A pesar de haber dedicado mis actividades investigadoras a algunas áreas especializadas, mi vocación de internista general me ha permitido realizar este proyecto en solitario durante cinco ediciones y con criterio integrador.

En la sexta edición del *Compendio* (correspondiente a la XVIII del tratado) se produjo una notable modificación, al incorporar como coautor del *Compendio* por primera vez a uno de mis más queridos discípulos, el profesor Francesc Cardellach López. Esta coautoría se ha consolidado en esta séptima edición del *Compendio*, justificada por nuestra estrecha relación en la obra *Farreras-Rozman. Medicina Interna* (primero como colaborador y posteriormente como Secretario de Redacción, Subdirector y, desde la XIX edición, acompañándome en la Dirección). Así pues, en esta séptima edición del *Compendio*, este binomio vuelve a repetirse, si cabe, incluso con más razón, tanto por el éxito del resultado de nuestra estrecha colaboración como por el simple hecho del paso del tiempo, que, en cualquier proyecto de estas características, requiere una visión de futuro para garantizar su continuidad con la misma visión integradora del internista que en la obra original.

En esta séptima edición del *Compendio* se han introducido todas las novedades imprescindibles en un formato necesariamente reducido, pero, a la vez, con una firme voluntad de servicio para todos los profesionales y el alumnado del ámbito de las Ciencias de la Salud implicados en la atención del paciente. Para ello se han renovado muchísimos conceptos siguiendo fielmente los contenidos del tratado *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, XIX edición. En esta ocasión, además, ha sido posible ampliar la extensión del *Compendio* en más de cincuenta páginas, sin perder la condición de manual «de bolsillo», lo que ha permitido incluir novedades a nuestro entender imprescindibles para mantener, e incluso incrementar, su calidad y atractivo.

Ambos autores agradecemos muy especialmente a la editorial Elsevier, en particular a Alicia Pérez, la confianza depositada en el *Compendio*; la siempre minuciosa y rigurosa planificación editorial del proyecto, en estrecha relación temporal con la obra *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, es mérito suyo, y hemos procurado cumplir con los objetivos planteados. Es de agradecer también a Elsevier el notable esfuerzo en la ampliación de la extensión del texto, en unos tiempos en que la presentación de contenidos en obra impresa se pone a menudo en entredicho. Por otro lado, es justo reconocer el inmenso trabajo de todo su equipo de profesionales, dentro del cual, muy especialmente, Raúl Crespo ha tenido un papel destacado y exquisito en

la interacción con nosotros y ha sido clave para conseguir un producto de gran calidad editorial y en el tiempo establecido. La generosa implicación de estos profesionales, al mismo nivel de excelencia que en la obra principal *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, va claramente más allá de lo que exige su labor meramente profesional, que, por otro lado, ejercen con absoluta proximidad, eficacia y perfección. Una obra como el *Compendio* tiene que estar indudablemente a la altura de lo que exige el tratado *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, en su contenido y en su presentación. Elsevier es, una vez más, en este sentido, un ejemplo de cómo completar de forma exitosa un proyecto pensado fundamentalmente para acompañar el tratado y trasladar su contenido, de forma necesaria pero suficientemente resumida, a la cabecera del paciente; o bien para proporcionar de una manera inteligible y útil esta información a los profesionales no médicos, pero igualmente involucrados en la atención del enfermo. Por ello, al lado del contenido científico, se ha seguido manteniendo en este *Compendio* el prurito en la correcta redacción, la calidad y la óptima disposición de las figuras, tablas y cuadros, junto con el exquisito cuidado de una gramática adecuada.

Finalmente, cabe añadir el deseo de que esta séptima edición del *Compendio* cumpla, una vez más, con las expectativas de los lectores.

Ciril Rozman
Francesc Cardellach

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Prólogo a la primera edición

En numerosos países, incluidos los más desarrollados del mundo, se está reclamando enérgicamente la necesidad de potenciar el papel que en los sistemas sanitarios le corresponde al internista general. Tras un intenso desarrollo de las subespecialidades, surgido al amparo de los espectaculares progresos en las ciencias biomédicas, se ha hecho cada vez más patente la urgencia de incrementar el número de médicos generalistas, capaces de resolver por sí solos la mayor parte de los problemas de sus pacientes sin necesidad de solicitar la ayuda de innumerables especialistas. Y ello es necesario no sólo porque tal tipo de asistencia es a la vez más satisfactoria y beneficiosa para el paciente, pues con ella suelen evitarse procedimientos diagnósticos y terapéuticos por defecto o exceso, sino porque es absolutamente vital cuando se analizan los costes económicos del ejercicio médico, los cuales resultan así mucho más favorables.

El presente *Compendio de Medicina Interna* pretende constituir una ayuda para los médicos generalistas y para aquellos especialistas que siguen conservando la actitud profesional de una medicina integral. Es obvio que los enormes progresos de las ciencias biomédicas que se están produciendo con un ritmo vertiginoso dificultan a cualquier facultativo, pero sobre todo al generalista, la adecuada adquisición y actualización de los conocimientos necesarios para su ejercicio profesional. En este manual se le ofrece una selección de los más esenciales. Por otro lado, el estudiante de Medicina, sobre todo en los momentos en que intenta fijar con mayor seguridad los conocimientos básicos entre los que ha adquirido en los textos más amplios, podrá encontrar en este volumen una ayuda inestimable.

Durante mi ya dilatada vida universitaria, he procurado cumplir con la triple obligación de asistencia, docencia e investigación. Lógicamente, la eficacia requerida en las tareas investigadoras me ha llevado a acotar parte de mi actividad a algunas áreas delimitadas. A pesar de ello, he conseguido mantener intacta mi vocación de internista general no sólo de concepto, sino en ejercicio. Ello me ha permitido conservar la visión integradora de la medicina interna, la cual —a diferencia de lo que se defiende a veces— es mucho más que una simple aposición aditiva de distintas subespecialidades. Por tal razón me he atrevido a acometer la aventura en solitario, consistente en ofrecer al lector un compendio de los conocimientos de medicina interna más básicos para el ejercicio general. En buena medida, este texto presenta una analogía con la decimotercera edición del *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, tratado que estoy dirigiendo desde hace casi 30 años. Con todo, el compendio no está exento de originalidad, la cual estriba en los criterios que han presidido la selección de las materias, amén de los innumerables conceptos que se han matizado, modificado y actualizado con una visión integradora y unipersonal.

Deseo expresar mi profundo agradecimiento a todo el equipo editorial de Harcourt Brace de España por la ilusión y el esmero puestos en este proyecto editorial.

C. Rozman

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Índice de contenidos

- 1 Principios de la práctica médica 1**
- 2 Enfermedades del aparato digestivo 11**
Parte I Gastroenterología 11
Parte II Hepatología 63
- 3 Cardiología 112**
- 4 Angiología 181**
- 5 Neumología 196**
- 6 Nefrología 254**
- 7 Reumatología y enfermedades sistémicas 299**
- 8 Oncología médica 336**
- 9 Genética médica 353**
- 10 Geriátría 364**
- 11 Dermatología en medicina interna 375**
- 12 Neurología 399**
- 13 Psiquiatría 487**
- 14 Hematología 505**
- 15 Metabolismo y nutrición 554**
- 16 Endocrinología 593**
- 17 Enfermedades infecciosas 655**
Parte I Introducción a las enfermedades infecciosas 655
Parte II Infecciones bacterianas 666
Parte III Enfermedades producidas por hongos (micosis) 716
Parte IV Infecciones causadas por parásitos 723
Parte V Infecciones causadas por virus 738
Parte VI Miscelánea 759
- 18 Toxicología 763**
- 19 Enfermedades por agentes físicos 776**
- 20 Inmunología 787**
- Apéndices**
A Tablas de referencia y valores normales de las pruebas de laboratorio más habituales 809
B Glosario de abreviaturas 832
- Índice alfabético 843**

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Sección 16

Endocrinología

APROXIMACIÓN AL PACIENTE ENDOCRINO

Anamnesis y exploración física

La anamnesis atenderá los detalles de los antecedentes familiares, fisiológicos y personales que fueran de interés para el diagnóstico de una determinada endocrinopatía. Con frecuencia, existe una concentración familiar de algunas endocrinopatías (p. ej., enfermedades de la glándula tiroideas). Entre los antecedentes fisiológicos, es esencial recoger los aspectos referentes al ritmo del crecimiento y al desarrollo puberal (inicio de la menarquia, etc.). Numerosos antecedentes patológicos pueden tener interés en el diagnóstico de alguna endocrinopatía, por ejemplo, la existencia previa de orquitis en el curso de las paperas como causa de hipogonadismo masculino. En el apartado de la enfermedad actual, deben recogerse todos los detalles acerca de las funciones vitales, como la sensación de frío o calor, apetito, sed, función sexual, etc.

La **exploración física** puede conducir con frecuencia al diagnóstico de una endocrinopatía, sin necesidad de realizar exploraciones complementarias. En este sentido, tiene gran interés la inspección general, de la facies, del vello axilar y pubiano, de la piel, de los ojos, de la distribución de la grasa corporal y otros.

Métodos de exploración complementaria

Determinaciones hormonales

DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LAS HORMONAS. Con el empleo de métodos muy sensibles se pueden medir concentraciones plasmáticas muy bajas de la mayoría de las hormonas. En el caso de las hormonas cuya secreción es pulsátil, la determinación de un valor aislado puede no ser significativa. Asimismo, atendiendo a la gran variabilidad del intervalo u oscilación normal de algunas hormonas, así como al hecho de su regulación a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, se aconseja practicar determinaciones simultáneas de una hormona periférica y de su hormona trópica correspondiente, por ejemplo, T_4 libre y tirotropina (TSH).

DETERMINACIÓN DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE LAS HORMONAS O DE SUS METABOLITOS. Si se realiza con las debidas garantías de buena recogida de orina, exclusión de enfermedad renal y otras circunstancias, representa un reflejo de la tasa de producción hormonal de 24 h, lo que da una idea más exacta del estado funcional de una glándula que la determinación de las concentraciones plasmáticas.

DETERMINACIÓN DE LAS TASAS DE PRODUCCIÓN Y SECRECIÓN. Con técnicas consistentes en la administración de hormonas o metabolitos marcados con isótopos radiactivos, se mide la tasa de aclaramiento de una hormona y, conociendo sus concentraciones plasmáticas, se puede calcular su tasa de producción.

PRUEBAS HORMONALES DINÁMICAS. Consisten en estimular o inhibir una glándula determinada, para investigar su capacidad de reserva o su estado de regulación. En general, se recurre a las pruebas de *estimulación* cuando se sospecha una hipofunción glandular y a las de *inhibición* cuando se supone que existe una hiperfunción.

Técnicas de imagen

Cabe incluir la TC, la RM, diversas gammagrafías, otras técnicas isotópicas y diversos tipos de angiografía. La RM con desplazamiento químico puede ser útil para distinguir los tumores ricos en lípidos (p. ej., adenomas suprarrenales) de los que no lo son (carcinoma y feocromocitoma).

Clasificación de las enfermedades endocrinas

Se dividen en seis grandes tipos: 1) producción hormonal deficiente; 2) producción hormonal excesiva; 3) producción de hormonas anómalas; 4) resistencia a la acción de la hormona; 5) alteraciones en el transporte y en el metabolismo de las hormonas, y 6) alteración simultánea de varias hormonas.

ENFERMEDADES DEL SISTEMA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

Con excepción de las hormonas pancreáticas, gastrointestinales y reguladoras del calcio (Ca), la hipófisis ejerce un control sobre todas las glándulas endocrinas. El hipotálamo regula la hipófisis a través de neurohormonas específicas. En la tabla 16-1 se refieren las hormonas hipofisarias y las hormonas hipofisiotropas de origen hipotalámico que regulan aquellas.

Tumores hipotálamo-hipofisarios

Características generales

Los tumores localizados en el área hipotálamo-hipofisaria cursan con manifestaciones específicas en función de las alteraciones endocrinas que causen, y generales, debido a su carácter de lesiones ocupantes de espacio limitadas

TABLA 16-1

HORMONAS HIPOTÁLAMICAS (HIPOFISIOTROPAS) E HIPOFISARIAS

Hormonas hipotalámicas	Hormonas hipofisarias
	<i>Adenohipófisis</i>
GH-RH (estimulante de GH)	Hormona del crecimiento (GH)
CRH (estimulante de ACTH)	Adrenocorticotropina (ACTH)
TRH (estimulante de TSH)	Tirotropina (TSH)
Gn-RH (liberadora de gonadotropinas)	Foliculoestimulante (FSH) Luteinizante (LH)
Somatostatina (inhibidora de la liberación de GH)	Prolactina (PRL)
Dopamina (inhibidora de PRL)	
	<i>Neurohipófisis</i>
	Oxitocina
	Hormona antidiurética (ADH), llamada también arginina-vasopresina (AVP)

a una región muy circunscrita. Representan el 15% de todas las neoplasias cerebrales, y el 10% de ellos son hipofisarios. De los tumores hipotalámicos (cuadro 16-1), los craneofaringiomas son los más frecuentes, y la mitad de ellos se manifiestan durante la infancia.

Cuadro clínico

Los tumores hipofisarios se presentan clínicamente de dos formas: por sus manifestaciones neurológicas o por las endocrinológicas (cuadro 16-2).

Diagnóstico

Debe orientarse en dos direcciones: un estudio endocrinológico para tipificar el adenoma con respecto a si es funcionante o no y, por otra parte, la reali-

CUADRO 16-1

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES Y LAS LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO DEL HIPOTÁLAMO

POR ANOMALÍAS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO O DE LAS CÉLULAS GERMINALES

Craneofaringiomas
 Quistes de Rathke
 Quistes epidermoides y dermoides
 Infundibulomas
 Lipomas
 Hamartomas
 Gangliocitomas
 Germinomas
 Teratomas
 Coristomas
 Hemangiomas

ORIGINADOS EN ESTRUCTURAS NORMALES DEL SNC

Meningiomas
 Gliomas
 Encondromas
 Ependimomas
 Sarcomas

AFECCIONES SECUNDARIAS

Infiltración leucémica
 Cordomas esfenooccipitales
 Tumores metastásicos
 Tumores hipofisarios
 Lesiones no tumorales:
 Malformaciones vasculares
 Quistes aracnoideos
 Lesiones inflamatorias
 Lesiones postraumáticas
 Enfermedades granulomatosas:
 Sarcoidosis
 Histiocitosis de células de Langerhans
 Infundibulo-neurohipofisitis linfocitaria
 Granuloma gigante

CUADRO 16-2**PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS****ALTERACIONES NEUROLÓGICAS**

Manifestaciones de crecimiento de masa intracranial
 Manifestaciones oftalmológicas
 Alteraciones del comportamiento

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

De hiperfunción por hiperproducción de:
 GH: acromegalia y gigantismo
 PRL: hiperprolactinemia
 ACTH: enfermedad de Cushing
 TSH: hipertiroidismo secundario
 LH/FSH: secreción inadecuada de gonadotropinas

De hipofunción:
 Manifestaciones variables de hipopituitarismo
 Diabetes insípida

De hiperfunción e hipofunción

ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: tirotropina.

zación de las técnicas de imagen para localizar y precisar la extensión del tumor y la afección de estructuras próximas.

La técnica de imagen más sensible es la RM, la cual puede complementarse con la gammagrafía para receptores de somatostatina (*octreoscan*). La utilidad de la PET se centra en tumores con gran actividad metabólica y crecimiento rápido. Junto con la información morfológica, esta técnica proporciona información con potencialidad terapéutica, pues los tumores positivos (que no son siempre adenomas secretores de la hormona del crecimiento [GH]) pueden responder al tratamiento con un análogo de la somatostatina.

Los tumores hipofisarios se pueden clasificar de acuerdo con diversos criterios: a) funcionantes o no funcionantes (según segreguen o no las correspondientes hormonas); b) en el caso de los adenomas —que son los más frecuentes—, en macroadenomas (más de 1 cm de diámetro) o microadenomas (menos de 1 cm); c) de localización intraselar, extraselar o ectópica (muy rara), y d) de crecimiento expansivo, claramente invasivo (de la duramadre, los huesos, los nervios y el cerebro), con invasividad del seno cavernoso (grados de Knosp) o metastatizantes (craneoespinales o sistémicos).

Tratamiento

El tratamiento de los tumores hipotálamo-hipofisarios tiene como objetivos: a) eliminar la masa tumoral; b) preservar la visión; c) eliminar la hipersecreción hormonal, si existiera; d) corregir la posible hipofunción hormonal asociada, y e) evitar la recurrencia del tumor. Ello se alcanza mediante el tratamiento quirúrgico, fundamentalmente por vía transesfenoidal (endoscópica). La radioterapia es útil como complemento de la cirugía para evitar las recidivas o cuando se hayan producido estas. Una modalidad moderna es la radiocirugía estereotáctica, que, en algunas situaciones (p. ej., acromegalia), demuestra gran eficacia. Por último, es preciso recurrir al tratamiento médico que se expondrá más adelante en una serie de indicaciones específicas.

ENFERMEDADES DE LA HIPÓFISIS

La mayor parte de los estados hiperfuncionales de la adenohipófisis se deben a la existencia de tumores hipofisarios. Respecto a la hipofunción de la adenohipófisis, esta también puede ser provocada por tumores o bien por otras causas. En cuanto a la neurohipófisis, procede distinguir también los estados hipofuncionales de los hiperfuncionales, caracterizados por la disminución o el aumento de la secreción, respectivamente, de hormona antidiurética (ADH).

Acromegalia

Es una enfermedad caracterizada por la sobreproducción crónica de GH, generalmente por un tumor hipofisario; si ocurre en la infancia, da lugar al gigantismo. La mayoría de los adenomas secretores de GH son macroadenomas, y en el momento del diagnóstico la mitad de ellos presentan un crecimiento invasivo.

Cuadro clínico

La manifestación clínica más evidente es la deformación de la cara con aparición de los rasgos acromegálicos. El crecimiento excesivo de la mandíbula origina prominencia del mentón y separación de los dientes entre sí (diastema). Las alteraciones en el conoilo mandibular y en los dientes causan maloclusión dentaria, dolor y dificultades en la masticación. Los pacientes presentan un crecimiento desproporcionado de la nariz y las orejas, así como un aumento del tamaño de los senos frontales que contribuyen a proporcionarles un gran abombamiento de los arcos superciliares. La lengua aparece larga y engrosada, y el crecimiento de la laringe provoca un cambio de la voz, que se vuelve más ronca y sonora, con una peculiar tonalidad nasal. El crecimiento óseo y cartilaginoso en las zonas acras, unido al engrosamiento dérmico, induce un gran aumento de tamaño (en anchura) de las manos y los pies. El engrosamiento de los dedos impide al paciente retirarse los anillos, que a menudo deben ser cortados por las lesiones que provocan. De igual forma, el crecimiento de los pies obliga al paciente ya adulto a utilizar calzado cada vez más grande.

La acromegalia causa trastornos metabólicos, cardiomegalia, miocardiopatía, hipertensión arterial, síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño, arteriosclerosis y un notable aumento del riesgo de muerte cardiovascular prematura. La GH ejerce una acción de antagonismo periférico a la insulina, que induce, en pacientes predispuestos, un progresivo agotamiento de la reserva pancreática de insulina, con la consiguiente aparición de intolerancia a la glucosa. Los sujetos afectos refieren alteraciones en la esfera sexual e hipogonadismo, con alteraciones de la menstruación en la mujer y pérdida de la libido e impotencia en el varón.

La sintomatología neurológica se correlaciona con la masa del tumor. La cefalea es el síntoma más común, seguida de alteraciones variables de la visión y limitaciones del campo visual, de las cuales la más frecuente es la hemianopsia bitemporal. En los casos de extensión paraselar del tumor pueden aparecer oftalmoplejía y diplopía.

Diagnóstico

Se realiza mediante la dosificación de la GH o del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), también llamado somatomedina C, que es secretado por los condrocitos bajo el influjo de la GH. En individuos sanos, la GH plasmática oscila ampliamente, pero fuera de los picos secretores sus valores descienden por debajo de 5 ng/mL. De esta manera, si se realizan extracciones repetidas (cada 15-20 min) a un paciente acromegálico en ayunas, los valores de GH serán superiores a la cifra citada. Concentraciones de GH inferiores a 0,4 $\mu\text{g/L}$ con IGF-I normal excluyen acromegalia. La sobrecarga oral con 75 g de glucosa reduce los valores de GH en los individuos sanos, pero no en los acromegálicos, que incluso pueden presentar hipersecreción paradójica. Tras realizar esta sobrecarga oral de glucosa, las cifras del individuo sano deben ser inferiores a 1 ng/mL en cualquier momento durante los siguientes 120 min; de lo contrario, el diagnóstico de acromegalia es prácticamente seguro. La concentración de IGF-I refleja la exposición de los tejidos a los valores integrados de GH durante 24 h y su larga vida media hace innecesarias las extracciones repetidas de sangre. Una concentración sérica superior a 450 ng/mL es diagnóstica de acromegalia. Tras el diagnóstico clínico y bioquímico, este debe confirmarse mediante técnicas de imagen.

Tratamiento

Sin tratamiento, la tasa de muertes en acromegálicos es el doble o el triple que la de la población sana. El tratamiento tiene como objetivo normalizar el exceso de GH y de IGF-I, extirpar el tumor hipofisario evitando la clínica compresiva y manteniendo la función hipofisaria, mejorar los síntomas y signos de la enfermedad y la calidad de vida, así como evitar el desarrollo o la progresión de las comorbilidades. El tratamiento quirúrgico consiste en la exéresis selectiva del adenoma por vía transesfenoidal (puede ser por endoscopia) con preservación del tejido hipofisario normal. Con radioterapia (40-50 Gy a lo largo de 4-6 semanas) se consigue reducir la hipersecreción de GH y detener el crecimiento del tumor, pero el efecto suele tardar a veces años y, además, muchas veces va seguido de panhipopituitarismo. Puede recurrirse al uso de la radiocirugía estereotáxica para tratar lesiones residuales de tamaño limitado. El tratamiento médico a base de bromocriptina (20-30 mg/día p.o., máximo 60 mg) u otros agonistas dopaminérgicos (cabergolina, lisurida) induce cambios bioquímicos objetivos sólo en el 10%-20% de los casos. Son mejores los resultados con análogos de la somatostatina: octreótido (300-1.500 mg/día s.c.) y lanreótido (60-120 mg cada 1 o 2 meses s.c.), que constituyen un valioso complemento de otras modalidades terapéuticas. El pegvisomant es un bloqueante del receptor de GH cuya eficacia en el control de la acromegalia es notable.

Hiperprolactinemias no tumorales y prolactinomas

La hipersecreción de prolactina (PRL) es muy frecuente en la práctica clínica y puede producirse por numerosas causas (cuadro 16-3).

En la mujer, las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia crónica consisten con frecuencia en anomalías menstruales, como oligomenorrea o amenorrea secundaria e infertilidad. El 40%-80% de las mujeres presentan galactorrea espontánea o tras expresión mamaria. En

CUADRO 16-3**CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA****ENFERMEDADES HIPOTALÁMICAS**

Tumores: craneofaringiomas, hamartomas, germinomas, metástasis
 Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia, tuberculosis
 Seudotumor cerebral

SECCIÓN FÍSICA O FUNCIONAL DEL TALLO HIPOFISARIO

Traumatismo, compresión tumoral, irradiación, etc.

ENFERMEDADES HIPOFISARIAS

Prolactinoma
 Tumores mamosomatotropos
 Tumores mixtos productores de GH y PRL
 Adenomas secretores de ACTH
 Tumor secretor de TSH
 Enfermedades infiltrativas
 Otros tumores intraselares

FÁRMACOS

Bloqueantes de H₂ (antihistamínicos), neurolépticos, metoclopramida, domperidona, sulpirida
 Antidepresivos: tricíclicos y no tricíclicos, inhibidores de la MAO o de la recaptación de serotonina
 Antihipertensivos: verapamilo, metildopa, reserpina
 Inhibidores de proteasas

OTRAS CAUSAS

Hipotiroidismo primario
 Insuficiencia renal crónica
 Cirrosis hepática
 Lesiones irritativas de la pared torácica
 Estimulo de la mama o del cuello uterino
 Ovario poliquístico
 Estrés
 Seudociesis
 Hiperprolactinemia idiopática

ACTH: hormona corticotropa; GH: hormona del crecimiento; MAO: monoaminoxidasa; PRL: prolactina; TSH: tirotrópina.

el varón, las manifestaciones clínicas son pérdida de la libido, impotencia, reducción del fluido seminal e infertilidad. Si el trastorno comienza antes de la pubertad, se reducen los cambios corporales de masculinización, pero la galactorrea es excepcional.

Una vez excluidas las causas fisiológicas de hiperprolactinemia (embarazo, lactancia, sueño, ejercicio físico, estrés, hipoglucemia insulínica), el diagnóstico de su origen patológico se establece basándose en una clínica compatible y cifras elevadas de PRL en el plasma. Debido a su carácter pulsátil y a su aumento con el estrés (p. ej., el causado por una visita al hospital o por la punción venosa), revisten gran importancia las condiciones de extracción de la muestra de sangre. Una cifra de PRL superior a 20-25 ng/mL es patológica, una mayor de 100 ng/mL sugiere la presencia de un prolactinoma y por encima de 200 ng/mL es excepcional que no se deba a un prolactinoma.

La RM permite confirmar la existencia de tumor hipofisario. El agonista dopaminérgico cabergolina es el fármaco de elección (0,25-3 mg una vez a la semana, durante años), pues está desprovisto de efectos secundarios y es más potente que otros fármacos. La respuesta al tratamiento contribuye al diagnóstico diferencial del prolactinoma. La adenomectomía selectiva por vía transfenoidal está indicada en pacientes no respondedores al tratamiento médico, persistencia o empeoramiento de las alteraciones visuales a pesar del mismo, apoplejía hipofisaria con síntomas neurológicos, intolerancia a agonistas dopaminérgicos, para reducir masa tumoral pregestación y en el crecimiento tumoral durante la gestación que no responde a la reinstauración de tratamiento médico. La radioterapia se reserva para prolactinomas resistentes que invadan los tejidos adyacentes y tengan crecimiento muy rápido.

Otros tumores hipofisarios

Para los tumores hipofisarios secretores de adrenocorticotropina (ACTH; enfermedad de Cushing y síndrome de Nelson), véase el apartado Síndrome de Cushing (hiperfunción glucocorticoide), más adelante.

Los tumores hipofisarios secretores de TSH son muy raros en la práctica y se observan fundamentalmente por el mecanismo de retroalimentación en el curso del hipotiroidismo primario (disminución de la concentración sérica de hormonas tiroideas con hipersecreción reactiva de TSH). La aparición del tumor hipofisario secretor de TSH primario con la clínica de hipertiroidismo es excepcional. Aún son más raros los adenomas hipofisarios secretores de gonadotropina, que, en general, provocan únicamente clínica tumoral, aunque, en ocasiones, pueden causar pérdida de la libido, impotencia e infertilidad en el varón, y oligomenorrea en la mujer. Por último, existe un grupo de tumores hipofisarios no funcionantes y de adenomas plurihormonales (extremadamente raros), cuya aproximación terapéutica es fundamentalmente quirúrgica.

Panhipopituitarismo

La insuficiencia adenohipofisaria global puede aparecer en numerosas situaciones, como tumores y otras lesiones ocupantes de espacio, alteraciones vasculares, inflamatorias, afecciones autoinmunitarias, secundaria a inmunoterapia oncológica (hipofisitis *checkpoints*), etc. Los hipopituitarismos primarios se deben a las alteraciones propias de la hipófisis, mientras que los secundarios son consecutivos a las alteraciones hipotalámicas o del tallo hipofisario.

Déficit de GH en el adulto

Es una entidad claramente identificada que conlleva un aumento de la morbi-mortalidad y un deterioro en la calidad de vida y el bienestar general. Puede deberse a la persistencia de una deficiencia de GH (DGH) de la infancia o adquirirse en la edad adulta (en el contexto de un panhipopituitarismo o *síndrome de Sheehan*). La causa más frecuente son los tumores hipofisarios y perihipofisarios. Los **síntomas** son habitualmente inespecíficos: astenia, abulia, disminución de fuerza muscular y la capacidad aeróbica, y aumento de peso, así como labilidad emocional, disminución de la memoria y las funciones cerebrales superiores, tendencia a la depresión y al aislamiento.

El **diagnóstico** debe confirmarse mediante pruebas dinámicas (estimulación) de secreción de GH. El **tratamiento** es con GH, con una dosis de inicio de 0,1-0,2 mg/día por vía s.c. que debe ajustarse 0,1 mg/día cada 4-6 semanas según la respuesta clínica, los niveles de IGF-I y la eventual aparición de efectos secundarios.

SÍNDROME DE SHEEHAN. Puede aparecer después de partos intensamente complicados, por grave hemorragia e hipotensión arterial, con la consiguiente necrosis isquémica e infarto de la hipófisis y posterior fibrosis. Su **cuadro clínico** es muy característico. Tras el parto no se produce la lactación debido al déficit secretor de PRL y, en ocasiones, no reaparece la regla o, si esta se produce, vuelve a desaparecer al cabo de unos meses (déficit de hormonas luteinizante [LH] y foliculoestimulante [FSH]). No obstante, muchas mujeres maduras no buscan asistencia médica ante la incapacidad de lactar o la persistencia de la amenorrea gestacional. Meses después de instaurarse el déficit de gonadotropinas, se producen involución mamaria, así como pérdida del vello axilar y pubiano. A este cuadro se añade un hipotiroidismo secundario (por déficit de TSH), con las manifestaciones de pérdida de velocidad mental, apatía, intolerancia al frío y piel áspera. Asimismo, se produce una insuficiencia suprarrenal secundaria (por déficit de ACTH) que se diferencia de la primaria por la ausencia de la característica pigmentación. De hecho, en los pacientes con panhipopituitarismo es típica la despigmentación de la piel, sobre todo en las aréolas mamarias. Aunque raro, el déficit de ADH ocasiona una diabetes insípida, que sugiere una afección hipotalámica.

El **tratamiento** sustitutivo se inicia con glucocorticoides y al cabo de unos días se añaden las hormonas tiroideas (v. apartados específicos). A su vez, se establece la terapia cíclica con estrógenos y gestágenos.

Déficit de GH en la infancia (enanismo hipofisario)

Se debe al déficit congénito de GH o a lesiones del sistema nervioso central (tumores, cirugía, traumatismo, radiación o infiltración por enfermedades inflamatorias o de depósito); hasta un 75% de los casos de DGH son idiomáticos. **Clínicamente** puede manifestarse por episodios de hipoglucemia durante la infancia; no obstante, su presentación clínica habitual ocurre entre los 4 y los 10 años. La DGH se manifiesta habitualmente como falta de crecimiento, en ocasiones acompañada de retraso en las etapas de dentición. La altura se encuentra por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) respecto de la población de referencia, generalmente por debajo del tercer percentil. La velocidad de crecimiento se encuentra disminuida y la edad ósea suele tener un retraso de al menos 2 años respecto de la cronológica. Existe una facies aniñada característica que se ha denominado cara de muñeca, con piel fina, rasgos delicados, ligera obesidad y voz infantil. No se detecta, en general, retraso del desarrollo intelectual.

El **diagnóstico** se realiza mediante pruebas bioquímicas. En los enanismos de tipo Laron (por alteración del receptor de la GH) se observa un aumento de la concentración de GH y una disminución de la de IGF-I. En los restantes pacientes, las cifras bajas de GH no son diagnósticas, por lo que se deben realizar pruebas dinámicas de estimulación hipotalámica o hipofisaria. Habitualmente, se efectúan varias pruebas de estimulación antes de establecer el diagnóstico. Los estímulos más empleados son la hipoglucemia insulínica, el

propranolol más ejercicio, la clonidina, la L-DOPA, la arginina y el ejercicio. Si la secreción de GH es positiva con estos estímulos hipotalámicos, no es necesario comprobar el estado de las células somatotropas. Por el contrario, ante una falta de respuesta a la estimulación hipotalámica, está indicada una prueba de estímulo hipofisario con hormona liberadora de GH (GH-RH), pues una respuesta positiva a esta indicará que la alteración se localiza en el hipotálamo. El diagnóstico definitivo es difícil y, a veces, se logra tan sólo *a posteriori*, tras la respuesta terapéutica a la GH.

El **tratamiento** del enanismo de tipo Laron debería ser con IGF-I. Para el déficit secretor de GH de etiología hipotalámica, un tratamiento alternativo podría ser la administración diaria por vía s.c. de análogos del GH-RH. El tratamiento habitual lo constituye la GH recombinante a razón de 0,025-0,035 mg/kg de peso y día (que puede aumentarse hasta 0,100 mg/kg/día), y de 0,050 mg/kg de peso y día en los síndromes de Turner y de Prader-Willi y en la insuficiencia renal crónica. El tratamiento con GH de niños no deficitarios no incrementa su talla final.

Diabetes insípida

Es el cuadro clínico resultante de la falta de secreción de ADH (*diabetes insípida central*) o de la ausencia de receptores sensibles a la ADH en los túbulos renales (*diabetes insípida nefrógena*). La diabetes insípida (DI) se caracteriza por poliuria (diuresis en adultos superior a 50 mL/kg/24 h (aprox. 3,5 L/día) (en niños: > 100 mL/kg/día), junto con orina hipotónica (osmolaridad urinaria < 300 mOsm/kg) en condiciones de ingestión de agua sin restricción. La *polidipsia primaria* y la *potomanía* son otras causas de estado poliúrico, por lo que deben incluirse en el diagnóstico diferencial.

Cuadro clínico

Las manifestaciones principales de la diabetes insípida, tanto de la central como de la nefrógena, y de la polidipsia primaria son idénticas: poliuria, nicturia, sed incesante e incremento de la ingestión de líquidos, con especial apetencia por el agua fría. En los niños puede manifestarse como enuresis. El primer paso en el diagnóstico es confirmar la presencia de poliuria hipotónica (mediante la prueba de la deshidratación o de suero salino hipertónico); el segundo paso está diseñado para diferenciar la DI central de la DI nefrogénica mediante la determinación de ADH y la prueba con DDAVP.

La RM puede demostrar las causas tumorales e infiltrativas y, en los casos idiopáticos (del 30% al 50% de los casos pueden asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias y su diagnóstico se realiza por exclusión), falta la imagen brillante de la neurohipófisis, especialmente en los casos familiares. A la vez, suele detectarse un engrosamiento del tallo hipofisario.

Tratamiento

Las formas leves, con una diuresis inferior a 4 L/día, no requieren tratamiento, excepto reforzar la idea del paciente de que debe beber agua siempre que tenga sed. En las formas más intensas de diabetes insípida central se emplea DDAVP o desmopresina, análogo sintético de la ADH con una vida media prolongada, alta actividad antidiurética y baja actividad vasopresora, características que la hacen idónea para el tratamiento incluso de pacientes con

cardiopatía. Habitualmente se administran en forma de solución absorbible por la mucosa nasal: en gotas (solución 0,1 mg/mL) en dosis inicial de 0,05 a 0,2 mL (5-20 μ g), o en aerosol (1 pulverización = 10 μ g) repartidos en dos o tres aplicaciones diarias. Se puede administrar también en tabletas de 0,1 y 0,2 mg, dos o tres veces al día.

El riesgo principal del tratamiento es la hiperdosificación, que puede dar lugar a hiponatremia; para prevenirla, algunos autores recomiendan suspender semanalmente alguna dosis de desmopresina. Estos pacientes, de no ser adecuadamente tratados, pueden presentar una deshidratación grave y rápida, por lo que deberían llevar una placa o documento identificativo.

Síndrome de secreción inadecuada de ADH

Este síndrome es la causa más común de hiponatremia normovolémica e incluye un número de trastornos que cursan con liberación sostenida y no regulada de ADH (cuadro 16-4). En estos casos, se produce una expansión del volumen circulante por retención de agua libre, y la osmolalidad urinaria es superior a la plasmática o inapropiadamente elevada.

El **cuadro clínico** característico consiste en debilidad, confusión mental, letargo, cefalea, anorexia, náuseas y vómitos, irritabilidad y depresión. Por lo general, los síntomas empeoran a medida que se agrava la hiponatremia, y pueden aparecer obnubilación, convulsiones y coma o, incluso, la muerte.

El **diagnóstico** de síndrome de secreción inadecuada de ADH se establece cuando se cumplen los siguientes criterios: a) hiponatremia dilucional (osmolalidad plasmática < 275 mOsm/kg); b) excreción renal de sodio mantenida (> 40 mmol/L); c) osmolalidad urinaria > 100 mOsm/kg, en general, mayor que la plasmática, y d) no existen problemas renales, cardíacos, hepáticos,

CUADRO 16-4

CAUSAS DE SECRECIÓN INADECUADA DE ADH

NEOPLASIAS

Carcinomas de pulmón de células pequeñas, páncreas, duodeno, uréter, próstata y vejiga urinaria, mesotelioma, timoma, linfomas

ENFERMEADES PULMONARES

Tuberculosis, neumonía, absceso pulmonar, neumotórax, empiema, insuficiencia respiratoria aguda, respiración asistida con presión positiva

ENFERMEADES DEL SISTEMA NERVIOSO

Hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, accidente vascular cerebral, meningitis, encefalitis, absceso, síndrome de Guillain-Barré, traumatismo craneoencefálico, porfiria aguda intermitente, atrofia cerebral

FÁRMACOS

Ciclofosfamida, vincristina, cisplatino, vinblastina, clorpropamida, fenotiazinas, carbamazepina, anestésicos, narcóticos, antidepresivos tricíclicos, nicotina, análogos de la arginina-vasopresina

DIVERSAS

Idiopática, psicosis aguda, *delirium tremens*, cirugía general, anestesia, dolor, traumatismos, sida

suprarrenales, edemas, hipotensión e hipovolemia. Los casos ocasionados por un tumor maligno, en general cáncer de pulmón de células pequeñas, suelen calificarse de *síndrome de Schwartz-Bartter*.

El diagnóstico se confirma al hallar una concentración sérica de ADH normal o incluso elevada a pesar de la hipoosmolalidad.

Como **tratamiento**, se debe indicar la restricción de la ingestión de agua a menos de 1.000 mL/día. Si en 1 o 2 días no se observan cambios, hay que asociar diuréticos (furosemida, 40-80 mg/día). Cuando la hiponatremia es muy intensa, puede ser necesaria su corrección mediante la administración de 200-300 mL de suero salino hipertónico (3%-5%) en un período de 6 h, con monitorización de la natremia, aunque debe evitarse la corrección excesivamente rápida, con el fin de impedir el *síndrome de desmielinización osmótica*. Si con estas medidas no se logra corregir la hiponatremia, hay que administrar un antagonista del receptor V_2 de la ADH (p. ej., tolvaptán). En casos de etiología tumoral, puede ser útil la demeclociclina (0,6-1,2 g/día) o el carbonato de litio (0,9 g/día).

EPÍFISIS O GLÁNDULA PINEAL

La sustancia de mayor importancia biológica que secreta es la melatonina, sintetizada en el pinealocito a partir de la serotonina. La secreción de melatonina está sometida a un ritmo circadiano, modulado, principalmente, por la información del fotoperíodo ambiental, que es transmitida por las vías ópticas. El significado fisiológico preciso de la melatonina en el ser humano es, en condiciones normales, menos evidente que en otras especies animales. Interviene en la neutralización del *jet lag* tras un vuelo transoceánico de larga duración hacia el este. La administración de 5 mg/día p.o. durante 1 semana, iniciando el tratamiento 3 días antes del vuelo, disminuye las alteraciones del ritmo sueño-vigilia y permite recuperar más rápidamente los ritmos endógenos de cortisol y melatonina. Los ciegos pueden recuperar el ritmo circadiano mediante la toma de la sustancia.

Tumores pineales

Representan, aproximadamente, el 1% de todos los tumores intracraneales. Pueden dividirse en tres grupos: a) los pinealomas, procedentes de las células parenquimatosas (pinealocitos), subdivididos a su vez en pineoblastomas, pineocitomas y tumores papilares (PTPR), en función del grado de diferenciación celular, y que representan el 15%-30% del total de neoplasias pineales; b) los tumores de la neuroglía, que constituyen el 20% del total, y c) los tumores pineales de tipo germinal (50% del total), entre los que se encuentran seminomas (germinomas), carcinomas embrionarios, teratomas, coriocarcinomas y tumores del saco vitelino.

La **sintomatología clínica** es de hipertensión endocraneal, asociada a alteraciones del apetito (hiperfagia o anorexia) y de la temperatura. Sólo una pequeña proporción de los casos cursan con precocidad sexual. En la radiografía de cráneo, la glándula pineal aparece calcificada en un 40% de los adultos normales y en la RM no resulta excepcional el hallazgo de pequeños quistes pineales, clínicamente asintomáticos.

En los casos de tumores secretores, la determinación de las concentraciones circulantes de melatonina puede resultar útil para valorar la eficacia

del tratamiento quirúrgico. La administración de melatonina puede corregir la somnolencia pospinealectomía.

ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Pruebas diagnósticas

El dato que refleja de la forma más fiel la situación funcional de la glándula tiroides es la concentración plasmática de T_4 libre cuyos valores de normalidad oscilan entre 0,7 y 1,48 ng/dL. De las pruebas isotópicas, la más importante es la captación tiroidea de ^{131}I , que puede alterarse (por incremento o disminución) en numerosas situaciones. Entre las pruebas que exploran la regulación hipotálamo-hipofisario-tiroidea, la que se practica con mayor frecuencia es la determinación de la TSH plasmática basal (valores normales entre 0,4 y 4 $\mu\text{U/L}$). En casos especiales es útil la prueba de estimulación con hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) de la secreción de TSH hipofisaria. Son de gran utilidad en la práctica clínica las pruebas morfológicas, sobre todo la ecografía de alta resolución; la hipoecogenicidad, la ecoestructura, la definición de los márgenes, la forma, la presencia de microcalcificaciones y la presencia de ganglios son características que se deben valorar. El estudio citológico tras punción aspirativa con aguja fina (PAAF) puede aportar el diagnóstico definitivo. Finalmente, las pruebas genéticas (estudio de oncogenes) pueden ser de utilidad en diversas circunstancias: carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, síndrome de Pendred o resistencia a las hormonas tiroideas.

Síndrome del enfermo eutiroides

Con este nombre se califican las alteraciones de las pruebas funcionales de la glándula tiroides, sin evidencia de enfermedad tiroidea. El *síndrome del enfermo eutiroides* (ESS, *euthyroid sick syndrome*) puede presentarse en muy diversas situaciones en clínica humana, no relacionadas directamente con la glándula tiroides, ya sea en enfermedades graves agudas o crónicas, durante el ayuno prolongado, tras traumatismos importantes o en otras situaciones que produzcan estrés. Las cifras de T_4 pueden ser normales, disminuidas o elevadas, y existen numerosas variantes. Las más frecuentes son:

- **SEE con T_4 normal.** Se denomina también *síndrome de la T_3 baja*. Constituye la variante habitual del SEE que aparece en las situaciones citadas y que no son de extraordinaria gravedad. Los datos analíticos consisten en una T_4 normal, una T_3 baja y una rT_3 (T_3 inversa) elevada. La TSH es normal, y los valores de T_4 libre también suelen ser normales.
- **SEE con T_4 disminuida.** Este síndrome analítico se presenta en pacientes en situaciones de especial gravedad. El 30%-50% de los sujetos ingresados en UCI lo padecen. Los pacientes presentan concentraciones de T_4 y T_3 bajas, de rT_3 elevadas, de T_4 libre normales o subnormales, y de TSH normales o bajas, con falta de respuesta a la TRH. Estos datos analíticos pueden prestarse a confusión en un paciente gravemente enfermo con un hipotiroidismo hipofisario.
- **SEE con T_4 elevada.** Se aprecia durante el curso de una enfermedad grave y en el momento de su recuperación, sobre todo en pacientes de edad

avanzada, especialmente del sexo femenino, tratados con preparados que contienen yodo, y en procesos psiquiátricos. Puede confundirse con un hipertiroidismo que curse con T_4 elevada y T_3 normal; no obstante, en la hiperfunción tiroidea, las concentraciones de TSH están disminuidas.

Existe un numeroso grupo de fármacos que pueden alterar la función tiroidea.

Bocio simple

Se denomina *bocio* a todo aumento de tamaño de la glándula tiroidea. No obstante, habitualmente se definen como bocio sólo los agrandamientos de la glándula producidos por un aumento de producción de TSH, como consecuencia de un defecto de la secreción de hormonas tiroideas.

Se aplica la denominación de *bocio simple* al aumento de la glándula que no se acompaña de hipotiroidismo, hipotiroidismo ni proceso inflamatorio o neoplásico. Es la enfermedad más común de la glándula tiroidea. La prevalencia general en áreas no endémicas es del 4%-7%, con un predominio en la mujer (7-13:1).

Pueden causarlo una falta de disponibilidad de yodo por la glándula tiroidea, la ingestión de sustancias bociógenas, defectos congénitos de la hormonosíntesis tiroidea y fenómenos autoinmunitarios.

Cuadro clínico

El bocio simple esporádico o endémico no suele dar sintomatología, excepto la relacionada directamente con la compresión de estructuras adyacentes. En ocasiones, puede aparecer dolor secundario a hemorragia local. En las fases iniciales de la enfermedad, el bocio es difuso y de consistencia aumentada. En fases más avanzadas se hace nodular, con zonas más o menos duras, y puede alcanzar un tamaño extraordinario y ocasionar molestias locales. El crecimiento intratorácico es relativamente frecuente y puede causar, a veces, signos y síntomas de compresión.

Diagnóstico

Se recurre fundamentalmente a la palpación y a algunas pruebas de imagen (ecografía, a veces gammagrafía o TC). El estudio citológico debe realizarse en todos los casos de bocio, en especial el nodular. En la actualidad, se recomienda practicar la PAAF en los nódulos dominantes o en los que presenten algún dato sospechoso de malignidad (crecimiento rápido, consistencia aumentada) y no en todos los nódulos. El diagnóstico citológico más frecuente en estos pacientes es el de bocio coloide, que se basa en el hallazgo de abundante material coloide y escasa celularidad. La función tiroidea es normal. Pueden encontrarse anticuerpos antitiroideos en títulos bajos, en especial los antiperoxidasas.

Tratamiento

La actitud expectante es la correcta en muchos pacientes. El tratamiento médico con levotiroxina con el objeto de inhibir la secreción de TSH no modifica la evolución de los nódulos tiroideos. El tratamiento quirúrgico se plantea cuando existe compresión de las estructuras adyacentes, el bocio es de gran tamaño, se produce la evolución a bocio multinodular tóxico y, sobre todo, cuando alguno de los nódulos presenta signos de sospecha de malignidad.

Cretinismo endémico

Se asocia a bocio endémico y a una grave deficiencia de yodo, y puede aparecer clínicamente en forma de dos cuadros: a) cretinismo neurológico, que se expresa como deficiencia mental con déficit de la audición y del lenguaje, alteraciones de la bipedestación y de la marcha, y b) cretinismo mixedematoso, caracterizado por un hipotiroidismo con retraso en el crecimiento. La profilaxis mediante la corrección del déficit de yodo evita la aparición del cretinismo endémico.

El **tratamiento** debe realizarse con hormonas tiroideas, siguiendo las indicaciones establecidas en el hipotiroidismo. Con ello se corrige únicamente la hipotireosis, pero poco o nada cabe hacer respecto a la forma neurológica. Para ella, únicamente es eficaz la **prevención**, mediante la corrección del déficit de yodo, en particular a través de la yodación de la sal de cocina y de mesa. La recomendación de la OMS es que se use sal yodada en todos los países, se haya confirmado o no la existencia de zonas con déficit de yodo. En España se autoriza añadir 60 mg de yodo/kg de sal, cantidad que garantiza que la ingesta de yodo supere los 100 μg /día suficientes para prevenir el déficit de yodo.

Hipotiroidismo

Se denomina *hipotiroidismo* a la situación clínica caracterizada por un déficit de secreción de hormonas tiroideas, producida por una alteración orgánica o funcional de la misma glándula o por un déficit de estimulación por la TSH. El hipotiroidismo originado por alteraciones primitivamente tiroideas (extirpación, irradiación, déficit estructural) se designa como *primario*, mientras que el que depende de una insuficiente secreción de TSH (el fallo es adenohipofisario) se califica de *secundario*, o de *terciario* si la alteración procede del hipotálamo.

La afección es bastante frecuente, y se estima que cada año aparecen 3,5 y 0,6 casos nuevos de hipotiroidismo clínicamente evidente por cada 1.000 mujeres y varones, respectivamente.

Cuadro clínico

El hipotiroidismo del adulto, llamado también **mixedema**, puede manifestarse por alteraciones muy variadas que afectan a diversos órganos y sistemas. En la tabla 16-2 se exponen los síntomas y signos más frecuentes. El comienzo del cuadro clínico es muy insidioso y con frecuencia los cambios se instauran de forma imperceptible, por lo cual es difícil establecer el diagnóstico para el médico que reconoce al paciente de manera periódica. Ante la sospecha del cuadro, suele ser muy útil comparar el aspecto actual del paciente con las fotografías más antiguas. No es raro que el paciente visite a numerosos especialistas antes de que se establezca el diagnóstico. Así, algunos individuos consultan al cardiólogo por la existencia de mixedema (una singular tumefacción de la piel que se distingue del edema común, porque la presión digital no deja fovea), al dermatólogo por la sequedad de la piel, al psiquiatra por la depresión coexistente, al especialista en metabolismo por la frecuente hipercolesterolemia coexistente o incluso al hematólogo por la habitual anemia normocítica y normocrómica.

Un hipotiroidismo intenso de larga evolución puede desembocar en un cuadro de *coma mixedematoso*, que constituye una grave emergencia clínica. Esta complicación se da sobre todo en pacientes ancianos, abandonados, y predomina en invierno, pero también en casos no bien tratados.

TABLA 16-2

SÍNTOMAS Y SIGNOS DE HIPOTIROIDISMO

Síntoma o signo	Frecuencia (%)
Sequedad de la piel	62-97
Palidez	58-67
Enlentecimiento del lenguaje	48-91
Aumento de peso	48-76
Ronquera	48-74
Disminución de la memoria	48-66
Disminución de los reflejos osteotendinosos	46
Hinchazón de las manos, los pies y la cara	40-90
Estreñimiento	38-61
Adelgazamiento, sequedad o caída del cabello	32-57
Somnolencia, cansancio	25-98
Hipertensión arterial	18
Trastornos menstruales	16-58
Nerviosismo, ansiedad	13-58
Bradycardia	8-14
Derrame pleural, pericárdico o ascitis	3-4

Diagnóstico

El diagnóstico es fácil de establecer si se sospecha esta posibilidad y puede confirmarse por la anamnesis y la exploración física (en la mayoría de los casos debidos a tiroiditis autoinmunitaria existe atrofia de la glándula y esta no se palpa). Las pruebas más utilizadas son la determinación de la TSH basal, que está invariablemente elevada en esta afección, y de la T_4 libre, que está disminuida. La presencia en el suero de anticuerpos antitiroideos permite identificar la tiroiditis autoinmunitaria como etiología del hipotiroidismo. La determinación de los anticuerpos anticélula parietal gástrica es positiva en un tercio de los casos de tiroiditis autoinmunitaria y puede acompañar o preceder a la aparición de una anemia perniciosa.

El aumento del colesterol, de la CK, de la transaminasa glutámico-oxaloacética (ASAT) y de la lactato-deshidrogenasa (LDH) son alteraciones que deben hacer pensar en hipotiroidismo.

Evolución y pronóstico

Antes de la introducción de la terapia sustitutiva, los pacientes sobrevivían 10-20 años de manera precaria y solían fallecer por insuficiencia cardíaca, infecciones intercurrentes o coma mixedematoso. En la actualidad, el hipotiroideo adulto correctamente tratado consigue corregir todos los signos y síntomas de la enfermedad y alcanza una supervivencia normal.

Tratamiento

Dado que, con excepción de los casos de hipotiroidismo transitorio, la situación de la hipofunción tiroidea es definitiva e irreversible, el tratamiento

consiste en la administración ininterrumpida (para toda la vida) y en la dosis adecuada de hormonas tiroideas.

El inicio del tratamiento debe realizarse con precaución en los casos graves de evolución prolongada, en individuos de edad avanzada y en pacientes afectados de hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. Otra circunstancia que obliga a extremar la prudencia es que se trate de un hipotiroidismo secundario o terciario con hipocortisolismo acompañante. En tal caso, la tiroidoterapia no debe iniciarse antes de haber instaurado la corticoterapia sustitutiva, ya que, de otro modo, podría desencadenar una grave crisis addisoniana. En adultos jóvenes con corazón sano, la dosis inicial de tiroxina puede ser de 50-100 $\mu\text{g}/\text{día}$, según sea la intensidad del proceso. En los pacientes mayores de 45 años o afectados de cardiopatía, la dosis inicial se sitúa entre 25 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$. En los individuos de edad avanzada con cardiopatía isquémica o arritmias cardíacas, la dosis inicial debe ser especialmente prudente, oscilando entre 12,5 y 25 $\mu\text{g}/\text{día}$. Sólo después de 4-6 semanas de ir incrementando lentamente la dosis se llega a la definitiva, que se sitúa entre 110 y 130 $\mu\text{g}/\text{día}$ de tiroxina.

El tratamiento del *hipotiroidismo subclínico* continúa siendo tema de debate. En la actualidad no se recomienda el tratamiento sistemático de pacientes con TSH entre 4,5 y 10 $\mu\text{U}/\text{L}$; en estos casos sería recomendable repetir la determinación de TSH cada 6 o 12 meses. Si la TSH es superior a 10 $\mu\text{U}/\text{L}$, parece justificado el tratamiento ya de inicio y no esperar a que se desarrollen síntomas.

Hipertiroidismo

Se trata de un trastorno funcional de la glándula tiroidea caracterizado por la secreción, y el consiguiente paso a la sangre, de cantidades excesivas de hormonas tiroideas en relación con las necesidades del organismo. Dicho trastorno se traduce por un cuadro clínico de gran expresividad denominado *hipertiroidismo* o *tirotoxicosis*. La combinación de una concentración indetectable de TSH y una concentración normal de T_3 y T_4 se conoce como *hipertiroidismo subclínico*.

La *enfermedad de Graves-Basedow* constituye la entidad más importante por su frecuencia, de modo que a menudo se identifican con ella los términos genéricos de hipertiroidismo o tirotoxicosis.

El *adenoma tóxico* y el *bocio multinodular tóxico* constituyen dos entidades, quizá relacionadas, que cursan con hipertiroidismo y cuya etiología es completamente distinta de la enfermedad de Basedow. Por último, hay una serie de procesos muy infrecuentes que, ocasionalmente, pueden cursar con hipertiroidismo (p. ej., hipersecreción de TSH, tiroiditis, empleo de amiodarona y otros).

Enfermedad de Graves-Basedow

Se trata de una afección multisistémica, de patogenia autoinmunitaria y caracterizada clínicamente por: a) hiperplasia difusa de la glándula tiroidea con hiperfunción (tirotoxicosis); b) oftalmopatía infiltrativa, y c) en ocasiones, mixedema pretibial. Su prevalencia es de aproximadamente el 0,5% de la población. Predomina en la tercera y la cuarta décadas de la vida y afecta sobre todo a la mujer (10:1). La hiperfunción tiroidea depende de la

producción de autoanticuerpos estimulantes de la glándula tiroidea en una población predominantemente femenina predispuesta, a través, en parte, de los genes del sistema HLA, por herencia de una alteración inmunológica. La oftalmopatía surge por un mecanismo autoinmunitario dirigido contra la musculatura ocular extrínseca.

CUADRO CLÍNICO. La tríada que caracteriza el proceso está constituida por *hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía*. A esta tríada diagnóstica se debería añadir un cuarto elemento, característico, pero de aparición muy poco frecuente, el *mixedema pretibial*.

El *hipertiroidismo* produce numerosos síntomas y signos en la mayoría de los órganos y sistemas (tabla 16-3). La gran sensación de calor que experimenta el paciente, aunque sea en invierno, es muy orientadora, así como la pérdida de peso, a pesar de conservar el apetito o presentar incluso hiperfagia. El *bocio* de este proceso es habitualmente moderado, aunque a veces alcanza un tamaño importante. El incremento de la glándula tiroidea es uniforme y, en la palpación, la superficie es lisa, y la consistencia, blanda o discretamente incrementada. El aumento de la vascularización resulta muy evidente; se aprecian pulsaciones por el tacto y un soplo mediante la auscultación. El bocio de Basedow, a diferencia del bocio simple, nunca produce compresión. En cuanto a la *oftalmopatía*, esta puede ser infiltrativa o no

TABLA 16-3

FRECUENCIA DE LOS DIVERSOS SÍNTOMAS Y SIGNOS EN 247 PACIENTES AFECTOS DE ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Síntoma	Frecuencia (%)	Signo	Frecuencia (%)
Nerviosismo o intranquilidad	89	Taquicardia	100
Hiperhidrosis	91	Bocio	100
Hipersensibilidad al calor	89	Piel fina, caliente y roja	97
Palpitaciones	89	Temblor	97
Astenia	88	Soplo en la región tiroidea	77
Pérdida de peso	85	Signos oculares	71
Sed	82	Fibrilación auricular	10
Disnea	75	Esplenomegalia	10
Debilidad muscular	70	Ginecomastia	10
Hiperorexia	65	Eritema palmar	8
Síntomas oculares	54		
Caída del cabello	50		
Edema de piernas	35		
Hiperdefecación (sin diarrea)	33		
Diarrea	23		
Anorexia	9		
Estreñimiento	4		
Aumento de peso	2		

Tomado de Williams, 1998.

infiltrativa (llamada también palpebrorretráctil). Esta última afecta por igual a ambos ojos y presenta una evolución benigna y paralela a la del hipertiroidismo. Consiste en una tendencia a la retracción del párpado superior. Si esta es intensa, la retracción puede ponerse en evidencia mediante la exploración del signo de Graefe: al dirigir la mirada hacia abajo, falla el movimiento correlativo del párpado superior, y entre su borde inferior y el superior de la córnea queda visible una zona blanca de esclerótica. La oftalmopatía infiltrativa o edematosa (u *oftalmopatía de Graves*, de origen autoinmunitario) es independiente del grado de hipertiroidismo acompañante y consiste en una infiltración del tejido retroorbitario, así como de los músculos oculomotores. El dato más característico es la aparición de exoftalmos, que puede acompañarse de congestión vascular, quemosis, epífora, aumento de la tensión intraorbitaria y paresia de los músculos oculomotores, que causan estrabismo y diplopía. El proceso puede afectar de modo desigual a ambos ojos. El *mixedema pretibial* o dermatopatía infiltrativa ocurre sólo en el 4% de los pacientes y acompaña casi siempre a la oftalmopatía infiltrativa. Se presenta en forma de una induración violácea de la piel, preferentemente en la región pretibial.

En el anciano, la enfermedad de Graves suele adoptar una expresividad clínica menos florida que en el niño y en el adulto, lo que produce, en ocasiones, dificultades diagnósticas. Así, el bocio falta con cierta frecuencia y, cuando está presente, su tamaño es más reducido. Asimismo, los signos oculares suelen ser muy moderados o nulos. Algunos de los signos y síntomas resultan poco evidentes, excepto la pérdida de peso, que es siempre muy importante, y los trastornos circulatorios, que suelen adoptar un papel predominante.

En el curso de la enfermedad pueden surgir diversas **complicaciones**. En casos de larga evolución, y en particular en ancianos, se puede producir un cuadro de insuficiencia cardíaca refractario al tratamiento convencional. La exoftalmía maligna constituye una complicación que puede conducir incluso a la ceguera. La *crisis tirotóxica*, una complicación muy grave, pero por fortuna rara, se manifiesta con fiebre alta, taquicardia extrema, temblor, agitación, diarrea, deshidratación y, por último, delirio y muerte.

DIAGNÓSTICO. Para el diagnóstico definitivo de la enfermedad habitualmente es suficiente la determinación de las concentraciones de T_4 libre (aumentadas) y de TSH (disminuidas). La determinación de la TSH basal es un método muy útil y sensible, en ocasiones más que la determinación de T_4 libre. La infrecuente aparición de tirotoxicosis únicamente por T_3 no justifica su determinación sistemática, aunque debe solicitarse si la sospecha de tirotoxicosis es elevada y la T_4 libre es normal. En diversas circunstancias es útil la determinación de anticuerpos antirreceptor de la TSH; en la gran mayoría de los casos, los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina se hallan también elevados a títulos altos.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO. La enfermedad de Graves-Basedow abandonada a su evolución espontánea es un proceso grave con una importante mortalidad. Sometida a tratamiento adecuado, su pronóstico es favorable, aunque el control de su evolución plantea con frecuencia problemas que a menudo obligan a realizar tratamientos radicales con destrucción de la glándula por medios quirúrgicos o radioisotópicos.

TRATAMIENTO. En la actualidad se dispone de tres tipos de medidas: la administración de fármacos tirostáticos, la tiroidectomía y el empleo de radioyodo. La

utilización de cada uno de estos tratamientos posee ventajas e inconvenientes. En el cuadro 16-5 se exponen los criterios de elección del tipo de tratamiento. El tratamiento médico se basa en la administración de los antitiroideos o tirostáticos. Debe iniciarse con una dosis elevada (300-600 mg/día) para el propiltiouracilo y 30-60 mg/día para el metimazol y el carbimazol, que se disminuye progresivamente una vez que se ha logrado la compensación, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Esta es variable según los casos, pero con el propiltiouracilo suele oscilar entre 100 y 200 mg/día, y con el metimazol y el carbimazol, entre 5 y 15 mg/día. La medicación se debe mantener durante 12-18 meses en los adultos y 2 años en los niños; tras este tiempo, se suspende el tratamiento y se realiza seguimiento clínico y analítico para confirmar remisión o detectar posible recidiva. Si los síntomas son muy prominentes, al inicio es aconsejable complementar el tratamiento con β -bloqueantes, como el propranolol (40-120 mg/día). El tratamiento quirúrgico consiste en la tiroidectomía subtotal. Por último, la administración de ^{131}I (50-80 mCi/g de tejido tiroideo) en dosis fraccionadas suele ofrecer excelentes resultados.

El tratamiento de la oftalmopatía infiltrativa se debe abordar de forma independiente al del tratamiento del hipertiroidismo. En las formas graves puede utilizarse prednisona en dosis iniciales elevadas de hasta 100 mg/día p.o. o prednisolona en dosis equivalentes que se irán reduciendo progresivamente. La administración i.v. es más eficaz y se utilizan dosis de 500 mg de metilprednisolona diluidos en suero fisiológico, en 60-90 min una vez a la semana, durante 6 semanas consecutivas, seguidos de 250 mg semanales durante otras 6 semanas, sin exceder una dosis total acumulada de 8 g. En caso de ineficacia, se llevará a cabo irradiación de los tejidos retroorbitarios mediante un acelerador lineal. Si los procedimientos citados fracasan, deberá recurrirse a la técnica quirúrgica consistente en la descompresión ocular.

Adenoma tóxico

Se define como la presencia de un nódulo tiroideo único, gammagráficamente captante, con características de autonomía funcional, que origina una inhibición del resto del tejido tiroideo. Es más frecuente en las zonas

CUADRO 16-5

CRITERIOS DE ELECCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

TRATAMIENTO MÉDICO

Inicio reciente de la enfermedad
Bocio ausente o de pequeño tamaño
Buenas posibilidades de control regular de la evolución

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Bocio de gran tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo

TRATAMIENTO CON RADIOISÓTOPOS

Bocio ausente o de pequeño tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo

geográficas con déficit de yodo. El nódulo autónomo puede producir una secreción excesiva de hormonas tiroideas y ocasionar hipertiroidismo. Estas características, o algunas de ellas, pueden faltar en las fases iniciales. Cuando produce hipertiroidismo, se conoce también como bocio uninodular tóxico, nódulo tóxico, bocio adenomatoso tóxico, nódulo tóxico de Plummer o enfermedad de Plummer, mientras que en las fases previas al hipertiroidismo se denomina nódulo activo, nódulo caliente, nódulo autónomo o nódulo con función autónoma. Crece lentamente, y el hipertiroidismo aparece cuando alcanza 2,5-3 cm. Nunca se acompaña de oftalmopatía infiltrativa, pero sí, con frecuencia, de sintomatología cardiocirculatoria. Se diagnostica por ser hipercaptante en la gammagrafía. Inicialmente, las concentraciones de T_4 y T_3 pueden ser normales, pero, al final, aumentan y se acompañan de una disminución de la TSH.

La hemitiroidectomía suele ser el tratamiento más adecuado y debe ir precedida de tratamiento con tioderivados y propranolol. El radiyodo está indicado en pacientes con nódulos de pequeño tamaño o en sujetos ancianos o con contraindicación quirúrgica.

Bocio multinodular tóxico

Se denomina así al hipertiroidismo que puede aparecer en la fase nodular del bocio simple cuando uno o más nódulos se hacen «calientes», es decir, hiperfuncionantes, porque secretan una cantidad excesiva de hormonas tiroideas. La enfermedad se designa también con los nombres de bocio nodular tóxico, bocio multiheteronodular tóxico, bocio adenomatoso tóxico, glándula tiroides multinodular autónoma y enfermedad de Plummer.

Clínicamente, el hipertiroidismo raramente es tan florido como en la enfermedad de Graves-Basedow, y no se detectan anticuerpos anti-tiroideos. La pérdida de peso suele ser moderada, y con cierta frecuencia faltan la diarrea, la hipersensibilidad al calor y la sudoración. En cambio, a menudo se comprueban un aumento del nerviosismo, tendencia al insomnio y temblor moderado. Un signo clínico constante es la taquicardia auricular, que con frecuencia se acompaña de arritmia por fibrilación auricular y de otras manifestaciones de la temible cardiopatía tirotóxica.

El tratamiento de elección es la tiroidectomía subtotal.

Tipos infrecuentes de hipertiroidismo

Son los producidos por el yodo (*iod-Basedow*), la amiodarona, las tiroiditis, el carcinoma folicular, la mola hidatiforme, el coriocarcinoma, el estruma ovárico, el síndrome de McCune-Albright y la tiroiditis facticia.

Tiroiditis

El término *tiroiditis* designa un grupo heterogéneo de enfermedades tiroideas con etiología y cuadros clínicos diferentes que presenta como característica común la existencia de infiltración de la glándula por células inflamatorias. Quedan clasificadas en el cuadro 16-6.

Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain

Es una enfermedad inflamatoria de la glándula tiroides que se caracteriza por la presencia de granulomas con células gigantes multinucleadas en la glándula. Tiene numerosos sinónimos (de células gigantes, subaguda

no supurativa, granulomatosa, seudotuberculosa). Predomina en el sexo femenino (3-6:1) y es probable que se deba a una infección vírica.

CUADRO CLÍNICO. La mayoría de los pacientes presentan un período prodrómico «seudovírico», con afección de las vías respiratorias superiores, fiebre, astenia y malestar general, que se sigue del característico dolor cervical anterior irradiado a las mandíbulas y a los oídos, que aumenta al deglutir. En el 50% de los casos existen síntomas y signos de hipertiroidismo. En esta primera fase evolutiva, la glándula está aumentada de tamaño y de consistencia, y es dolorosa en la palpación. Este estadio del proceso dura unas pocas semanas y da paso a otro, también transitorio, que cursa con eutiroidismo y en el que desaparecen el dolor y la fiebre, y luego a un tercer estadio de hipotiroidismo más o menos evidente, que puede durar de varias semanas a varios meses. Finalmente, más del 90% de los pacientes recuperan el eutiroidismo y se restablecen por completo de forma espontánea (90%) en un plazo de 2-6 meses desde el comienzo del cuadro. La enfermedad puede recurrir en algún paciente y, en menos del 10% de ellos, progresar a hipotiroidismo permanente.

DIAGNÓSTICO. Durante las primeras fases de la enfermedad, la VSG está aumentada (hasta 80-100 mm en la primera hora), puede existir leucocitosis, y las concentraciones de T_4 libre están aumentadas, y las de TSH, disminuidas, como corresponde a la situación de hipertiroidismo primario. Durante la fase

CUADRO 16-6

CLASIFICACIÓN DE LAS TIROIDITIS

TIROIDITIS AGUDAS

Tiroiditis aguda supurada

TIROIDITIS SUBAGUDAS

Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain

Tiroiditis subaguda linfocítica, silente o indolora

Tiroiditis posparto

TIROIDITIS CRÓNICAS

Tiroiditis crónicas autoinmunitarias:

Tiroiditis atrófica

Tiroiditis linfocitaria focal

Tiroiditis de Hashimoto

Tiroiditis crónicas no autoinmunitarias:

Tiroiditis de Riedel

Tiroiditis crónicas supuradas

Tiroiditis crónicas no supuradas

OTRAS TIROIDITIS

Por irradiación

Por traumatismos

Por fármacos:

Interferón α

Interleucina 2

Amiodarona

Litio

Sunitinib y otros inhibidores de las tirosina-cinasas

Inmunoterapia del cáncer (anti-PD-1, anti-CTLA-4)

de tirotoxicosis, la ecografía cervical muestra áreas de hipocogenicidad focal y en el Doppler color se observa una escasa vascularización. Tras la recuperación, las características ecográficas se normalizan o bien se observa una reducción del tamaño tiroideo en los casos que evolucionan a hipotiroidismo. La gammagrafía muestra una tiroides hipocaptante o no captante. Con estos datos, es lícito establecer el diagnóstico, aunque en casos dudosos puede procederse al estudio citológico mediante PAAF, que permite demostrar la existencia de células epitelioides y células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño.

TRATAMIENTO. Es puramente sintomático. En los casos leves, el ácido acetilsalicílico, en dosis de 1,5-2 g/día, suele ser suficiente para controlar la sintomatología. Cuando el cuadro es más intenso, es necesario administrar prednisona, en dosis de 40-60 mg/día. En algunos pacientes con hipertiroidismo florido se asocian, en fases iniciales, β -bloqueantes (tipo propranolol) y, si existen manifestaciones evidentes de hipofunción, puede ser necesaria la administración de hormonas tiroideas sustitutivas, por lo general, de forma transitoria.

Tiroiditis linfocitaria silente o indolora

Se considera la tiroiditis más frecuente, supone de un 1% a un 5% de los casos de tirotoxicosis y afecta con mayor frecuencia a mujeres. Está considerada como una variante de la tiroiditis crónica autoinmunitaria, y se asocia a otras enfermedades autoinmunitarias y a los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA-DR3, DR4 y DR5. Los anticuerpos antitiroperoxidasa son positivos en el 60% de los casos (hasta en el 95% en la tiroiditis posparto), y los antitiroglobulina, en el 40%. En pocos casos, puede ser necesaria la administración de β -bloqueantes (tipo propranolol) y, muy raramente, la de prednisona. Si existe hipotiroidismo clínico, debe indicarse medicación sustitutiva con levotiroxina durante 6-12 meses.

Tiroiditis posparto

Se presenta en mujeres hasta 1 año después de un parto o un aborto. Clínicamente suele ser asintomática o silente, aunque existen tres formas de presentación: 1) una clásica (el 25% de los casos) con una fase inicial de tirotoxicosis, seguida de una fase de hipotiroidismo transitorio, hasta la normalización de la función tiroidea; 2) como tirotoxicosis aislada (el 32% de los casos), y 3) como hipotiroidismo aislado (el 43% de los casos). Entre el 10% y el 20% de los casos, el hipotiroidismo es permanente. La mayoría desarrollan un pequeño bocio difuso que desaparece cuando la función se normaliza. El tratamiento es con levotiroxina, que no debe suspenderse en caso de nueva gestación.

Tiroiditis linfocitaria focal

La entidad carece de expresión clínica. En algún caso se elevan las concentraciones de TSH y los anticuerpos antitiroideos, especialmente los antitiroperoxidasa. La existencia y la intensidad del proceso se correlacionan con la positividad y los títulos de dichos anticuerpos.

Tiroiditis de Hashimoto

Se trata de una tiroiditis crónica de patogenia autoinmunitaria, que cursa con bocio y que suele conducir a la hipofunción tiroidea. Predomina en la mujer (15-20:1) y se observa con mayor frecuencia entre los 30 y los 50 años. Tanto

la tiroiditis autoinmunitaria atrófica como la tiroiditis linfocitaria focal probablemente puedan integrarse en el grupo de las tiroiditis autoinmunitarias, junto con la de Hashimoto.

CUADRO CLÍNICO. Suele cursar con un aumento gradual del tamaño de la glándula tiroidea, que generalmente no es doloroso y que a menudo se descubre de forma casual. En el 20% de los casos existen signos y síntomas de hipotiroidismo, si bien lo más frecuente es la ausencia total de manifestaciones generales. El bocio de estos pacientes es moderado, liso, algo irregular y de consistencia aumentada-elástica, aunque no dura, suele afectar al lóbulo piramidal y su palpación no es dolorosa. En algunos casos pueden aparecer nódulos tiroideos. Puede asociarse a oftalmopatía tiroidea.

DIAGNÓSTICO. Las concentraciones de T_4 libre son normales en la mayoría de los casos, mientras que las de TSH están aumentadas con frecuencia (hipotiroidismo subclínico); en estadios más avanzados de la enfermedad puede existir hipotiroidismo franco con cifras de T_4 libre disminuidas. En el suero se hallan anticuerpos antiperoxidasa (que presentan una estrecha correlación con la infiltración linfoplasmocitaria glandular y fluctúan a lo largo de la evolución de la enfermedad) y anticuerpos antitiroglobulina. Ambos son positivos hasta en el 97%-100% de los pacientes.

El examen citológico (mediante PAAF, sólo indicada en casos de imagen nodular en la ecografía) muestra la presencia de numerosas células linfoides con predominio de formas maduras, color de escaso y células foliculares con cambios oncóticos (abundante citoplasma finamente granular).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO. La evolución más frecuente es hacia el desarrollo de hipotiroidismo. Algunos pacientes pueden mostrar, con el paso del tiempo, una disminución del bocio o incluso su desaparición.

TRATAMIENTO. Si se comprueba la existencia de hipotiroidismo, debe indicarse la administración de levotiroxina que, en general, se mantendrá durante toda la vida y en dosis sustitutivas.

Tiroiditis de Riedel

Se conoce también como *tiroiditis fibrosa invasiva* y es una entidad muy rara que afecta más a las mujeres (4:1). Con frecuencia se asocia a fibrosis en otras localizaciones (retroperitoneo, mediastino) y a colangitis esclerosante. También puede ocurrir como parte de la enfermedad sistémica relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4). El diagnóstico es histológico. Algunos pacientes pueden mejorar con glucocorticoides, mientras que otros han respondido de forma parcial a la administración de tamoxifeno, rituximab o micofenolato: en algunos casos refractarios se ha propuesto radioterapia externa en dosis bajas.

Tiroiditis crónicas no supuradas

La tiroides puede verse invadida por enfermedades sistémicas generalizadas, como la sarcoidosis o la amiloidosis, y, en los casos en que la glándula se encuentra ampliamente invadida, puede existir bocio e hipotiroidismo. El tratamiento es el de la enfermedad causal.

Cáncer de tiroides

En Europa, la incidencia clínica del cáncer de tiroides es de 2,27 y 5,58 casos por cada 100.000 habitantes y año en el varón y en la mujer, respectivamente,

mientras que la mortalidad por esta neoplasia asciende a 5-6 casos por millón de personas y año. Estos datos demuestran la escasa malignidad del proceso. En el cuadro 16-7 se presenta su clasificación.

Cuadro clínico

Varía según el tipo anatomopatológico de cáncer. Los *tumores limítrofes* son los equivalentes al carcinoma *in situ* de otros órganos. El *carcinoma papilar* (que con mucho es el más frecuente, al representar el 60%-70% de los casos) suele manifestarse como un nódulo tiroideo único, indoloro y de crecimiento muy lento. En ocasiones, su diagnóstico se establece por el estudio de una adenopatía cervical, en ausencia de evidencia de enfermedad tiroidea, puesto que metastatiza de forma precoz en dicho territorio ganglionar. Por el contrario, las metástasis por vía hematógena son muy raras. Sólo en fases muy avanzadas, después de varios años de evolución, puede producirse invasión de estructuras adyacentes y metástasis a distancia. El *carcinoma folicular* representa alrededor del 10%-15% de los casos y suele manifestarse también por un nódulo tiroideo indoloro, a veces muy duro, sobre una glándula previamente sana o sobre un bocio multinodular. Su estructura es tan diferenciada que puede ser idéntica a la de la tiroides normal. Se propaga fundamentalmente por vía hematógena, por lo que son más comunes las metástasis pulmonares y las óseas (en general osteolíticas) que, en ocasiones, constituyen la primera manifestación clínica de la enfermedad. Los *carcinomas de células de Hürthle* (oncocíticos) se clasifican en los subtipos mínimamente invasivo, encapsulado angioinvasivo y ampliamente invasivo, según los mismos criterios que para el carcinoma folicular. El *carcinoma pobremente diferenciado* es un tumor originado en las células foliculares que muestra una evidencia limitada de diferenciación folicular; en el momento del diagnóstico, los pacientes suelen presentar extensión extratiroidea local y metástasis ganglionares y a distancia. El *carcinoma anaplásico* constituye alrededor del 10% de las neoplasias malignas de la glándula tiroidea. Es un tumor indiferenciado de gran malignidad. La invasión ganglionar y las metástasis a distancia se producen rápidamente y suelen estar presentes ya en el momento del diagnóstico. Su comienzo clínico se caracteriza por la aparición de una tumoración cervical anterior, generalmente dolorosa, de crecimiento rápido y de consistencia pétreo. La

CUADRO 16-7

CLASIFICACIÓN ANATOMOCLÍNICA DE LAS NEOPLASIAS TIROIDEAS MALIGNAS

Tumores primarios derivados del epitelio folicular:

- Carcinoma papilar
- Carcinoma folicular
- Carcinoma pobremente diferenciado
- Carcinoma de células de Hürthle
- Carcinoma anaplásico

De células C o parafoliculares:

- Carcinoma medular

Tumores primarios no epiteliales:

- Linfomas
- Sarcomas
- Otros

Tumores metastásicos

infiltración es rápida, con invasión de estructuras próximas (laringe, tráquea, esófago), que se manifiesta por la sintomatología característica de disfonía, disnea y disfagia. Por palpación se aprecia que la masa está adherida a los planos superficiales y profundos, y también puede detectarse la presencia de adenopatías. El *carcinoma medular* constituye alrededor del 5%-10% de los carcinomas tiroideos. A diferencia de las neoplasias descritas hasta ahora, que nacen en las células foliculares, este procede de las células parafoliculares, o C, productoras de calcitonina. Su malignidad es superior a la de los tipos papilar y folicular, pero inferior a la del carcinoma anaplásico. El carcinoma medular metastatiza fácil y precozmente por vía linfática y también por vía hemática, por lo que no son raras las metástasis a distancia. Su comienzo clínico suele consistir en la aparición de uno o más nódulos tiroideos de consistencia firme, indoloros y de crecimiento lento, que pueden acompañarse de adenopatías cervicales, ya en las primeras fases de su evolución. En ocasiones, el hallazgo inicial puede ser una metástasis a distancia, localizada con mayor frecuencia en el pulmón, el hígado y los huesos. El proceso puede ser de presentación familiar y acompañarse de otros tumores (v. Tumores endocrinos múltiples de base hereditaria, más adelante).

Diagnóstico y diagnóstico de extensión

Los signos y síntomas sospechosos de malignidad en un nódulo tiroideo quedan expuestos en el cuadro 16-8. La forma de presentación clínica más habitual (el 75%-90% de los casos) de las neoplasias tiroideas, benignas y malignas, es la aparición de un nódulo tiroideo. Una vez establecido el patrón de riesgo mediante el estudio ecográfico, el tamaño del nódulo determinará si debe realizarse una citología ecoguiada mediante punción con aguja fina (PAAF). Pueden ser de ayuda la determinación de calcitonina sérica (ante sospecha de carcinoma medular) y la gammagrafía tiroidea (sólo en la valoración de los nódulos tiroideos con TSH disminuida).

Evolución y pronóstico

En la tabla 16-4 se presentan el estudio de extensión y los estadios pronósticos. El carcinoma papilar es la neoplasia tiroidea que presenta mejor pronóstico. Los pacientes que fallecen por su causa (menos del 10%) lo hacen en los primeros 10 años. El pronóstico del carcinoma folicular es peor, con supervivencias globales a los 10 años del 65%-75% de los pacientes. El pronóstico del carcinoma pobremente diferenciado y anaplásico es muy malo, y se asocia a una supervivencia poco duradera. El pronóstico del carcinoma medular es peor que el del papilar y folicular, pero mucho mejor que el del anaplásico, y depende de la precocidad del diagnóstico. La supervivencia general es del 80% a los 5 años y del 60% a los 10 años.

Tratamiento

Consiste en la tiroidectomía total o casi total, seguida de la administración de yodo radiactivo, así como de T_4 en dosis suficientes para inhibir la secreción de TSH. En el caso del carcinoma medular hereditario, se recomienda la tiroidectomía profiláctica en los familiares portadores de la mutación del protooncogén *RET*, en el primer año de vida en caso de la mutación de mayor riesgo (M918T) y sobre los 5 años en las mutaciones consideradas de riesgo alto (C634, A883F) o moderado (el resto). En los pacientes afectados

CUADRO 16-8**PRINCIPALES DATOS CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD EN LA ENFERMEDAD NODULAR DE LA TIROIDES^a****FACTORES DERIVADOS DE LA ANAMNESIS**

Historia familiar de carcinoma medular o MEN-2^b
 Edad inferior a 20 años o superior a 60 años^c
 Antecedentes de irradiación cervical en la infancia o adolescencia (también más frecuentes los nódulos benignos)^c
 Síntomas de compresión (disnea, disfagia o disfonía)^b
 Crecimiento rápido^b

EXPLORACIÓN FÍSICA

Consistencia pétreas^b
 Presencia de adenopatías cervicales^b
 Invasión de otras estructuras cervicales^b
 Metástasis a distancia^b
 Parálisis de cuerdas vocales^b

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS^d

Nódulos hipoeoicos
 Presencia de microcalcificaciones
 Márgenes irregulares mal definidos
 Diámetro anteroposterior mayor que laterolateral en la sección transversal
 Presencia de ganglios sospechosos
 Vascularización central o intranodular

^aCuando está presente más de un factor de alta sospecha, la posibilidad de malignidad alcanza casi el 100%.

^bAlta sospecha.

^cModerada sospecha.

^dUn criterio por sí mismo no es diagnóstico de malignidad. La combinación de varios signos ecográficos de sospecha alcanza un valor predictivo positivo del 96%.

MEN: neoplasia endocrina múltiple.

de MEN siempre debe descartarse la existencia de feocromocitoma antes de realizar cualquier acto quirúrgico. En casos con lesiones no reseccables quirúrgicamente, los inhibidores de las tirosina-cinasas y algunos agentes antiangiogénicos (sorafenib y lenvatinib) consiguen respuestas parciales que pueden ser prolongadas.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDEAS**Hiperparatiroidismo primario**

Es una enfermedad caracterizada por hipersecreción de hormona paratiroidea (PTH), la cual se origina en un adenoma paratiroideo (75%-80%), en una hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroideas (15%-20%) y, excepcionalmente, en un carcinoma paratiroideo (menos del 0,5%). El hiperparatiroidismo primario puede formar parte del trastorno endocrino múltiple de base familiar de tipo MEN 1 o 2.

Cuadro clínico

Las formas clásicas del hiperparatiroidismo primario cursan con litiasis renal, osteítis fibroquística y manifestaciones neuromusculares. Actualmente, más del 80% de los casos son asintomáticos (hipercalcemia descubierta durante un

TABLA 16-4

ESTADIOS PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA DE TIROIDES

Carcinomas diferenciados			
Pacientes < 55 años			
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Pacientes ≥ 55 años			
Estadio I	T1-T2	N0	M0
Estadio II	T1-T2	N1	M0
	T3a/T3b	Cualquier N	M0
Estadio III	T4a	Cualquier N	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinomas anaplásicos (en cualquier edad)			
Estadio IVA	T1-T3a	N0	M0
Estadio IVB	T1-T3a	N1	M0
	T3b-T4	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

M0: ausencia de metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia; N0: ausencia de adenopatías; N1: presencia de adenopatías; T1: tumor primario ≤ 2 cm limitado a la tiroides; T2: tumor primario > 2 y ≤ 4 cm limitado a la tiroides; T3a: tumor > 4 cm limitado a la tiroides; T3b: tumor de cualquier tamaño con invasión extratiroidea a nivel de musculatura; T4a: extensión-invasión extratiroidea (tejido subcutáneo; tráquea, laringe, esófago o recurrente); T4b: extensión-invasión de la fascia prevertebral, de la carótida o de los vasos mediastínicos.

Modificado de Tuttle M, Haugen B, Perrier N. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017;27(6):751-6.

estudio sistemático). Alrededor del 30% de los casos asintomáticos pueden evolucionar a formas manifiestas con el tiempo. La mayoría de las manifestaciones clínicas obedecen a la hipercalcemia (v. sección 6, Nefrología), en particular la nefrosis renal. Puede haber lesiones óseas, en forma de osteopenia difusa (la cual puede conducir a fracturas de los cuerpos vertebrales), reabsorción o erosión subperióstica en las falanges medias de las manos y en el cráneo, con el aspecto moteado «en sal y pimienta». Las lesiones locales destructivas óseas con apariencia quística pueden ser tumores pardos y quistes óseos verdaderos.

El **diagnóstico** se basa en la existencia de hipercalcemia y PTH elevada. La hipercalcemia (valor sérico superior a 10,5 mg/dL) puede ser persistente o intermitente y debe confirmarse en dos determinaciones. Esta cifra debe corregirse en función de la cifra de proteínas y, en caso de duda, se ha de determinar la calcemia iónica. Junto con la hipercalcemia, suele observarse una tendencia a la hipofosforemia, la hipercloremia y, si existen lesiones óseas, marcadores de formación y resorción del hueso (v. Enfermedad de Paget en sección 7, Reumatología y enfermedades sistémicas). La excreción urinaria de Ca está aumentada (más de 300 mg/día en el varón y de 250 mg/día en la mujer). Una eliminación urinaria de Ca inferior a 170 mg/día obliga a pensar en la posibilidad de hipercalcemia familiar benigna, también denominada **hipercalcemia hipocalciúrica familiar** (HHF).

TABLA 16-5

DIFERENCIAS BIOQUÍMICAS ENTRE EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO, LA HIPERCALCEMIA MALIGNA Y LA HIPERCALCEMIA POR OSTEÓLISIS LOCAL

	Hiperparatiroidismo primario	Hipercalcemia maligna ^a	Hipercalcemia por osteólisis ^b
Hipofosfatemia	+	+	–
Fosfaturia	+	+	–
Aumento de la reabsorción tubular de calcio	+	+	–
Hipercalciuria	–/+	+	+
Aumento de 1,25(OH) ₂ D ₃	–/+	– ^c	–
Aumento de la PTH sérica	+	–	–
Aumento de la PTHrP sérica	–	+ ^d	–

^aCarcinomas de células escamosas, renal, ovario, vejiga, endometrio y mama.

^bMieloma múltiple, carcinoma de mama, linfoma.

^cInhibida excepto en el linfoma, donde con frecuencia está elevada.

^dAumentada en el 80% de los casos, la mayoría tumores sólidos.

PTH: hormona paratiroidea; PTHrP: proteína relacionada con la PTH.

La determinación de PTH sérica se halla elevada en el 75%-80% de los casos. En un paciente con hipercalcemia, niveles bajos o suprimidos de PTH debe hacerse el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia humoral maligna y la hipercalcemia neoplásica por osteólisis local (tabla 16-5). Aumentan los marcadores séricos de formación (FA ósea, osteocalcina) y resorción ósea (telopéptidos C-terminal y N-terminal del colágeno I). La excreción fraccionada de Ca (UCCR) se debe determinar ante la duda de la existencia de HHF; valores > 0,02 mg/mg sugieren hiperparatiroidismo primario. Siempre es prudente descartar todas las demás causas de hipercalcemia (v. sección 6, Nefrología).

En la localización del adenoma paratiroideo son útiles la ecografía de alta resolución, la PAAF, la TC, la RM y, sobre todo, la gammagrafía con la combinación ^{99mTc}Tc-sestamibi. Recientemente, la TC-4D y la TC-PET se han usado como técnicas de localización con buenos resultados. En los casos no concluyentes, el cateterismo venoso selectivo con determinación de PTH puede conducir a la solución diagnóstica.

Tratamiento

En los pacientes asintomáticos no es necesario recurrir a la aproximación quirúrgica, a menos que exista calcemia por encima de 1 mg/dL del límite superior de la normalidad, densidad mineral ósea reducida (*T score* ≤ –2,5 DE en cualquier sitio), presencia de fracturas, disminución de la función renal, presencia de litiasis y/o nefrocalcinosis e hipercalciuria (calciuria > 400 mg/24 h), o edad < 50 años. En tal caso, se procede a la extirpación del adenoma o a la paratiroidectomía subtotal si hay hiperplasia.

Con frecuencia se requiere, además, el tratamiento médico para reducir la hipercalcemia, en cuyo caso se utilizan los fosfatos, los estrógenos y los progestágenos, los bisfosfonatos y los nuevos calcimiméticos que bloquean el receptor de PTH (cinacalcet). La combinación de alendronato con cinacalcet

es la más recomendada. Los fosfatos (500 mg, 3-4 dosis/día p.o.) se han utilizado en pacientes con función renal normal. El alendronato y el risedronato aumentan la DMO y disminuyen los marcadores del remodelado óseo, pero no modifican la PTH (especialmente indicados en pacientes con osteopenia y riesgo elevado de fracturas). El raloxifeno reduce la calcemia en cerca de 0,5 mg/dL en 1-2 meses, sin modificar las concentraciones de PTH. Para el tratamiento de hipercalcemias intensas, véase la sección 6, Nefrología.

Hiperparatiroidismos secundario y terciario

La hipocalcemia de cualquier causa estimula la secreción de la PTH y, cuando es crónica y sostenida, estimula también el crecimiento glandular. Se produce así el llamado *hiperparatiroidismo secundario*, que habitualmente cede al tratar la causa responsable de la hipocalcemia. El **cuadro clínico** se caracteriza por ser asintomática en etapas iniciales y en su evolución pueden aparecer síntomas esqueléticos, como dolores óseos, deformaciones óseas, fracturas y, en caso de ERC, pueden presentar síntomas extraesqueléticos, como calcificaciones ectópicas, miopatía proximal y prurito. Cuando la hipertrofia de las paratiroides se hace autónoma, se habla de *hiperparatiroidismo terciario*. En el cuadro 16-9 se exponen las causas más frecuentes del hiperparatiroidismo secundario y terciario.

El **tratamiento** consiste en corregir los factores etiológicos y en la administración de calcio (al menos 1.200 mg/día), vitamina D (ergocalciferol o colecalciferol en dosis de al menos 10.000 UI/semana) o diuréticos tiazídicos (en

CUADRO 16-9

CAUSAS DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Disminución de la ingesta de calcio
Malabsorción de calcio
Déficit de vitamina D (escasa exposición solar, antiepilépticos)
Intolerancia a la lactosa
Síndromes malabsortivos (enfermedad celíaca)
Cirugía bariátrica
Insuficiencia pancreática exocrina (alcohol, fibrosis quística)
Pérdida renal de calcio:
Hipercalciuria idiopática
Diuréticos del asa
Aumento de la excreción de sodio
Fallo renal:
Disminución de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
Hiperfosfatemia
Inhibición de la resorción ósea:
Bisfosfonatos
Denosumab
Síndrome del hueso hambriento
Recuperación poslactancia
Entrada de calcio en los tejidos blandos:
Rabdomiólisis
Sepsis
Seudohipoparatiroidismo (defecto en la acción de la PTH)
Ingesta de fosfatos inorgánicos

la hipercalciuria idiopática). El cinacalcet es efectivo en disminuir los niveles de PTH. La etelcalcetida está indicada en los pacientes en diálisis. Cuando el hiperparatiroidismo secundario cursa con PTH > 800 pg/mL y es refractario al tratamiento médico, estaría indicada la paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante de tejido paratiroideo. La prevención de la hiperfosfatemia se lleva a cabo restringiendo la ingesta de fósforo y administrando magnesio o quelantes de fosfato (sevelamer).

Hipoparatiroidismo

Es el trastorno clínico que ocurre cuando hay una enfermedad intrínseca de las glándulas paratiroides, con síntesis y secreción defectuosas de PTH. Cuando la alteración no radica en la secreción de PTH, sino en una resistencia de los órganos periféricos, se denomina pseudohipoparatiroidismo.

El cuadro clínico es consecuencia de la hipocalcemia (v. Hipocalcemia en sección 6, Nefrología), entre cuyos síntomas y signos destaca fundamentalmente la tetania.

Formas clínicas

Se conocen esencialmente cuatro. El **hipoparatiroidismo idiopático** se instaura a consecuencia de una hipoplasia/aplasia congénita de las glándulas paratiroides, de una disembrionogénesis branquial o sin causa conocida, en cuyo caso, en ocasiones, se asocia a múltiples deficiencias endocrinas (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison y otras endocrinopatías autoinmunitarias) y candidiasis mucocutánea. La forma adquirida más frecuente es el **hipoparatiroidismo posquirúrgico**, tras tiroidectomía por enfermedad de Graves, bocio multinodular o cáncer de tiroides. El **seudohipoparatiroidismo** se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosforemia y resistencia tisular (riñón y hueso) a las concentraciones aumentadas de PTH. Dentro de este grupo hay un fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright consistente en talla baja, cara redondeada, cuello corto, obesidad, y acortamiento de los metacarpianos y metatarsianos. Por último, el llamado **seudoseudohipoparatiroidismo** se caracteriza por el fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright, pero sin alteraciones bioquímicas y con respuesta normal a la PTH.

Tratamiento

El hipoparatiroidismo se trata con Ca oral (1-2 g de Ca elemento al día, según la gravedad) y, en casos necesarios, con vitamina D (tabla 16-6). El carbonato de Ca, además de su bajo coste, tiene buena tolerancia y absorción (1 g de Ca elemento se halla presente en 2,5 g de carbonato de Ca). Las tabletas efervescentes de gluconato de Ca (contienen 0,5 g de Ca elemento) son muy útiles y aceptadas por los pacientes. Respecto a la vitamina D, el fármaco más utilizado es su forma activa (calcitriol) en dosis de 0,25-2 µg/día. Con este tratamiento se pretende mantener la calcemia entre 8,4 y 9,4 mg/dL, mientras se vigila la función renal y se comprueba que la excreción urinaria de Ca sea inferior a 250 mg/día. Puede ser necesario añadir tiazidas en dosis bajas (25 mg de hidroclorotiazida) para evitar la hipercalciuria y quelantes del fósforo en caso de hiperfosfatemia. Cada mes deben determinarse el Ca, el fósforo y la creatinina en la sangre y la orina, hasta obtener valores estables. A partir de entonces, es posible

TABLA 16-6

PREPARADOS DE VITAMINA D Y ANÁLOGOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO

Característica	Ergocalciferol	Dihidrotaquisterol	Calcidiol	Calcitriol
Abreviatura	Vitamina D ₂	DHT	25(OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃
Dosis diaria	25.000-100.000 UI	0,2-1,2 mg	20-200 µg	0,25-2 µg
Efecto máximo	30 días	< 45 días	15 días	3-5 días
Tiempo para revertir los efectos tóxicos	17-60 días	3-14 días	7-30 días	20-10 días

1 mg de vitamina D₂ = 50.000 UI de actividad de vitamina D; 1,25 mg de vitamina D₃ = 40.000 UI de actividad de vitamina D.

revisar al paciente cada 6 meses, indicándole que debe consultar en caso de síntomas de intoxicación por vitamina D.

En los casos en los que el tratamiento convencional con calcio y análogos de la vitamina D no logra un buen control, puede considerarse el tratamiento con hormona paratiroidea humana recombinante (rhPTH), en dosis de 50-100 µg/día vía s.c.).

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Exploración funcional de la corteza suprarrenal

Actualmente, las determinaciones urinarias de hormonas suprarrenales han quedado sustituidas por la determinación de sus concentraciones plasmáticas, cuyos valores normales quedan referidos en el Apéndice A. Aparte de ello, en la práctica se utilizan las pruebas dinámicas, tanto de inhibición como de estimulación. En el cuadro 16-10 se resumen los datos referentes a las pruebas de inhibición con dexametasona para el estudio de la función glucocorticoide. Respecto a las pruebas de estimulación, están indicadas en diversas situaciones en que se explora la integridad del eje hipotálamo-adenohipofisario-corticosuprarrenal. La más utilizada es la prueba de estimulación con ACTH, que está indicada cuando se sospecha la existencia de un hipocorticismos.

Respecto a las pruebas de función mineralocorticoide, todos los estudios basales deben realizarse en condiciones de dieta normosódica y concentración plasmática normal de potasio, y tras 60 min en decúbito supino. Se determinan la aldosterona, los precursores de la aldosterona (18-hidroxicorticosterona y DOCA), la renina plasmática y el cociente aldosterona/renina. Las pruebas de inhibición y de estimulación son de utilidad limitada.

Entre las pruebas de imagen, la RM es superior a la TC en el diagnóstico diferencial de los tumores, sobre todo con la técnica de desplazamiento químico, que permite diferenciar las lesiones ricas en lípidos (adenomas) de las restantes. También son de utilidad algunas gammagrafías específicas.

Enfermedad de Addison (insuficiencia corticosuprarrenal crónica de tipo primario)

Se instaura cuando ambas glándulas suprarrenales quedan destruidas. Las causas más frecuentes son la suprarrenalitis atrófica autoinmunitaria (el 70%-90% en nuestro entorno) y la tuberculosis suprarrenal (10%-20%).

Cuadro clínico

Es de instauración muy lenta y consiste en debilidad muscular generalizada que mejora con el reposo, inapetencia progresiva que puede llegar a ser muy intensa y pérdida de peso. No son raras las manifestaciones gastrointestinales en forma de náuseas, vómitos, dolores abdominales y, más raras veces, diarreas. La hipotensión arterial es muy frecuente y se debe a la disminución del tono vascular adrenérgico y a las pérdidas urinarias de sodio. Inicialmente puede ser sólo postural (ortostatismo), con sensación de inestabilidad. Estos pacientes suelen manifestar una gran apatía por la sal.

Los pacientes afectos presentan hiperpigmentación cutánea y mucosa, que a veces precede a las manifestaciones clínicas, producida por la actividad de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), de la ACTH y de otros péptidos, que estimularían la síntesis de melanina por los melanocitos epidérmicos subyacentes a las células basales. Se manifiesta en forma de una coloración bronceada de las zonas expuestas a la luz, como la cara, el cuello y el dorso de las manos; en zonas de fricción, como los nudillos de los dedos de las manos, los codos y las rodillas, en los pliegues de la palma de las manos, en las muñecas, en las uñas en forma de bandas longitudinales, en cicatrices recientes, y en las aréolas mamarias, el escroto y el periné. También se observa hiperpigmentación de la mucosa oral, en las encías a

CUADRO 16-10**PRUEBAS DE INHIBICIÓN CON DEXAMETASONA: MÉTODO, INDICACIONES Y CRITERIOS DE VALORACIÓN****PRUEBA DE INHIBICIÓN CON DOSIS NOCTURNA ÚNICA DE 1 mg**

Método. Administración de 1 mg de dexametasona p.o. a las 23:00 h y determinación del cortisol plasmático a las 8:00 h del día siguiente

Indicaciones. Sospecha de hipercortisismo (prueba de cribado)

Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 µg/dL (50 nmol/L)

PRUEBA DE INHIBICIÓN DÉBIL CON 2 mg DE DEXAMETASONA

Método. Administración de 0,5 mg de dexametasona p.o. cada 6 h (2 mg/día) durante 2 días (30 µg/kg/día en niños). Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y después de la última dosis, a las 8:00 h

Indicaciones. Sospecha de hipercortisismo (prueba de confirmación)

Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 µg/dL (50 nmol/L)

Falsos resultados. Alteraciones en la absorción o el metabolismo de la dexametasona.

Patrón de sueño alterado. Pacientes críticos, obesos, gestantes, o en tratamiento con estrógenos o progestágenos

PRUEBA DE INHIBICIÓN FUERTE CON 8 mg DE DEXAMETASONA

Método. Se han definido dos esquemas de realización de la prueba:

Administración de 2 mg de dexametasona p.o. cada 6 h (8 mg/día) durante 2 días en adultos (120 µg/kg/día en niños). Determinación de ACTH y cortisol plasmáticos basales y después de la última dosis, a las 8:00 h

Administración nocturna única de 8 mg de dexametasona a las 23:00 h. Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y a las 8:00 h de la mañana siguiente

Indicaciones. Diagnóstico diferencial etiológico del síndrome de Cushing

Valoración. Reducción del cortisol plasmático de más del 50% del valor basal: enfermedad de Cushing

lo largo de la línea de implantación dentaria, en la lengua, en las mucosas perivaginal y perianal, y en la conjuntiva.

La secreción disminuida de andrógenos suprarrenales es la responsable de la reducción e incluso de la pérdida de vello axilar y pubiano, y de la disminución de la libido en las mujeres.

Diagnóstico

La simple determinación de cortisol y ACTH por la mañana, a las 8:00 h, permite establecer el diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes. Valores de cortisol inferiores a 5 $\mu\text{g/dL}$ y de ACTH superiores a 250 pg/mL confirman el diagnóstico. En casos de duda, se recomienda la realización de una prueba de estimulación corta con ACTH i.v. (0,25 mg). Se considera que la respuesta es normal si se registra una elevación de cortisol superior o igual a 20 $\mu\text{g/dL}$. Valores de cortisol inferiores a 15 $\mu\text{g/dL}$ o elevaciones inferiores al doble del valor basal son indicativos de insuficiencia suprarrenal primaria. Las concentraciones de aldosterona y DHEA-S suelen ser bajas, y las de renina y angiotensina II, elevadas.

La comprobación de anticuerpos antipararrenales, principalmente anti-21-hidroxilasa, es diagnóstica de suprarrenitis autoinmunitaria. En la forma tuberculosa, la TC abdominal pone de manifiesto el agrandamiento de las glándulas suprarrenales y la presencia de calcificaciones. Por el contrario, en la insuficiencia suprarrenal de origen autoinmunitario, las glándulas aparecen, de forma característica, atróficas.

Pronóstico y tratamiento

Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona hacia la muerte. Por ello es aconsejable que el paciente lleve un brazalete o gargantilla con una placa en la que se indique el diagnóstico y el tratamiento. Este debe hacerse preferentemente con hidrocortisona (20 mg por la mañana y 10 mg por la noche; o bien en tres tomas, 10 mg al despertarse, 5 mg al mediodía y otros 5 mg por la tarde). En casos de intermitente insuficiencia mineralocorticoide, hay que añadir fludrocortisona en dosis de 0,05 a 0,2 mg/día.

En casos de la insuficiencia suprarrenal aguda o *crisis addisoniana* (en general, por interrupción intempestiva del tratamiento o por alguna complicación intercurrente, como infección grave o traumatismo quirúrgico), hay que instaurar un tratamiento urgente consistente en reponer las pérdidas de líquidos y sal mediante la perfusión de 3 L de suero salino fisiológico con glucosa al 5% tan rápidamente como sea posible, a la vez que glucocorticoides solubles (hemisuccinato de cortisol) en dosis de 100 mg iniciales en *bolus* seguidos de 50 mg/6 h; si la evolución es favorable, se disminuye gradualmente la dosis de cortisol i.v. hasta alcanzar, al cabo de 3-5 días, la dosis substitutiva de cortisol por vía oral.

Síndrome de Cushing (hiperfunción glucocorticoide)

Se produce como consecuencia de una exposición excesiva y prolongada a la acción de las hormonas glucocorticoides. En las formas endógenas puede coexistir un aumento de la secreción de mineralocorticoides, andrógenos o estrógenos suprarrenales. El síndrome de Cushing exógeno se debe a la administración de glucocorticoides naturales o sintéticos, o de ACTH. En la tabla 16-7 se presenta la clasificación del síndrome de Cushing.

TABLA 16-7

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE CUSHING Y FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN

Etiología	Frecuencia (%)
Síndrome de Cushing dependiente de la ACTH	
Enfermedad de Cushing hipofisaria	70
Enfermedad de Cushing asociada con el síndrome de MEN-1	Rara
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica	10-15
Síndrome de Cushing por CRH ectópica	Rara
Síndrome de Cushing no dependiente de la ACTH	
Tumores suprarrenales: adenomas y carcinomas	15
Hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada	< 2
Hiperplasia suprarrenal macronodular (incluye síndrome de McCune-Albright)	< 2
Síndrome de Cushing exógeno (causa más frecuente)	
Administración de dosis suprafiológicas de glucocorticoides o ACTH	
Seudo-Cushing o hipercorticismismo en ausencia de síndrome de Cushing	
Alcoholismo	
Depresión mayor	
Obesidad mórbida	
Diabetes mellitus mal controlada	
Ejercicio extenuante	

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica liberadora de ACTH; MEN-1: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

Cuadro clínico

En la tabla 16-8 se exponen las manifestaciones clínicas más frecuentes de este cuadro. La instauración de los síntomas y signos suele ser insidiosa y lentamente progresiva. La obesidad centripeta predomina en el tronco, el abdomen, la cara y el cuello. Es típico el engrosamiento por acumulación de grasa en las regiones supraclaviculares y en la región dorsocervical (cuello de búfalo). Esta obesidad contrasta con la delgadez de las extremidades, que, además, suelen mostrar una debilidad muscular, sobre todo proximal. En la piel, delgada, se observan estrías cutáneas de color rojo violáceo localizadas fundamentalmente en la parte inferior del abdomen, en las caderas, en las mamas y en la cara interna superior de los brazos, en las axilas y en los muslos. La hipertensión arterial moderada, con renina baja y con presiones diastólicas superiores a 95-100 mm Hg, es bastante habitual. Muchos pacientes (más del 50%) presentan trastornos psíquicos: depresión, labilidad emocional, irritabilidad, a veces acompañada de ansiedad, accesos de pánico e incluso cuadros paranoicos. No es raro el insomnio, relacionado con la elevación nocturna del cortisol.

Diagnóstico

La pérdida de ritmo circadiano, constante en el síndrome de Cushing, es un fenómeno muy precoz, cuya objetivación contribuye a realizar el diagnóstico. Una vez descartada la causa exógena, el hipercorticismismo endógeno se demuestra por: a) un cortisol libre en la orina superior a 100 $\mu\text{g}/24$ h;

TABLA 16-8

CUADRO CLÍNICO MÁS FRECUENTE EN EL SÍNDROME DE CUSHING

Síntomas y signos	Frecuencia (%)
Obesidad centripeta	79-97
Cara de luna llena	50-94
Miopatía (debilidad muscular)	24-90
Cambios en la piel (fragilidad, estrías, plétora, acné)	51-84
Trastornos menstruales	55-80
Hirsutismo	50-82
Hipertensión arterial	74-87
Trastornos psíquicos	31-86
Resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes	39-90
Osteoporosis	40-50
Litiasis renal	15-19
Aterosclerosis	27-31
Alteraciones de la coagulación y hemostasia	64
Tromboembolia venosa	20
Riesgo de infecciones	> 50

b) un cortisol plasmático a las 8:00 a. m. igual o superior a 1,8-2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ tras la administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23:00 h o después de la prueba de inhibición débil con 2 mg de dexametasona durante 2 días, y c) un cortisol en la saliva a las 0:00 h superior a 1,6 ng/mL. Habitualmente, es necesario realizar dos de las tres pruebas de cribado y 2-3 determinaciones de cortisol en la orina y la saliva. El diagnóstico se confirma si al menos existen dos resultados inequívocamente anormales.

En el proceso diagnóstico de la etiología es útil la determinación de ACTH. En los síndromes de Cushing por tumores suprarrenales productores de cortisol y en la displasia micronodular, las concentraciones de ACTH son indetectables (menos de 5 pg/mL). La prueba de estimulación con hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH (CRH) también es útil para la evaluación etiológica del síndrome de Cushing. En la enfermedad de Cushing hipofisaria, la ACTH responde exageradamente a la estimulación, mientras que no hay respuesta en los tumores suprarrenales ni tampoco en los síndromes de Cushing por producción ectópica de ACTH. Por último, las pruebas de inhibición con dexametasona (v. cuadro 16-10) contribuyen al diagnóstico diferencial.

Por lo que se refiere a las técnicas de imagen, la RM craneal (sobre todo tras la administración de gadolinio) representa el método de elección y es muy superior a la TC en la identificación de adenomas hipofisarios secretores de ACTH. En su mayoría, estos corresponden a microadenomas con un diámetro inferior a 5 mm.

En ausencia de una lesión clara de adenoma, se recomienda practicar una cateterización selectiva simultánea y bilateral de los senos petrosos inferiores. Se mide la ACTH en muestras basales y a los 3, 5 y 10 min des-

pués de administrar 100 µg de CRH i.v. Si la proporción entre las concentraciones de ACTH en el plasma del seno petroso y en el plasma de la sangre periférica es superior o igual a 2 en las muestras basales y superior o igual a 3 en las muestras obtenidas 2 o 3 min después de la estimulación con CRH, puede aceptarse que la ACTH es de origen hipofisario con una precisión del 95%.

La TC (primera elección) y la RM de las suprarrenales son el paso siguiente tras el diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH-independiente.

Ante la sospecha de un tumor secretor de *ACTH ectópica*, se realizará una TC torácica de alta resolución (> 50% de los casos se asocian con carcinomas pulmonares de células pequeñas) y abdominal. Cuando no hay datos de sospecha de localización, la exploración de mayor rendimiento es la gammagrafía con octreótido, marcado con ^{111}In o ^{123}I .

Pronóstico

Sin tratamiento, la evolución del síndrome de Cushing es progresiva, con una exacerbación gradual de todas las manifestaciones clínicas que conduce a la muerte, en general, por enfermedad cardiovascular. Se han descrito remisiones espontáneas o inducidas con tratamiento médico.

Tratamiento

Si se trata de una enfermedad de Cushing, el tratamiento ideal consiste en extirpar el adenoma hipofisario por vía transesfenoidal, con lo cual se normaliza la secreción de ACTH y de cortisol, y se conserva una función adenohipofisaria normal. La irradiación hipofisaria suele reservarse para tratar la enfermedad persistente tras cirugía o recidiva. El tratamiento médico (ketoconazol, 0,4-1,2 g/día, o metopirona, 1-6 g/día) p.o. suele indicarse como preparación para la cirugía hipofisaria o suprarrenal y en espera de efectos beneficiosos de la radioterapia. El etomidato en perfusión (0,1-0,3 mg/kg de peso y hora) durante 10 h es una opción para controlar con rapidez casos de hipercortisolismo grave. El pasireótido y la cabergolina son útiles en algunos pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recurrente.

El tratamiento del síndrome de producción ectópica de ACTH consiste, siempre que sea posible, en la extirpación del tumor responsable.

El tratamiento de los tumores suprarrenales es quirúrgico por laparoscopia. La extirpación de un adenoma implica el 100% de curaciones, y durante un tiempo prolongado persiste una insuficiencia suprarrenal por atrofia de la glándula contralateral, que requiere tratamiento sustitutivo crónico con glucocorticoides y, casi siempre, también con fludrocortisona, hasta que se recupera la función normal.

Síndrome de Nelson

Este síndrome, consistente en la aparición de un tumor hipofisario, surge después de una suprarrenalectomía total bilateral practicada en un paciente afecto de enfermedad de Cushing. Clínicamente, se manifiesta por la aparición de una intensa hiperpigmentación cutánea y mucosa, cefalalgias, defectos campimétricos y, en ocasiones, compromiso de pares craneales. Se detecta un macroadenoma hipofisario, con frecuencia, invasivo. Al parecer, el desarrollo de este síndrome puede prevenirse

mediante la irradiación hipofisaria practicada antes de la suprarrenalectomía o inmediatamente después. El diagnóstico se establece ante concentraciones elevadas de ACTH (> 500 ng/dL) o una elevación progresiva significativa ($> 30\%$) de la ACTH tras la suprarrenalectomía. La extirpación del tumor, siempre que sea posible, constituye el tratamiento de elección. Algunos casos responden al abordaje médico con ciproheptadina, agentes dopaminérgicos, análogos de la somatostatina (pasireótido) y alquilantes (temozolomida).

Hipoaldosteronismos

En este grupo se incluyen una serie de trastornos que cursan con una hiposecreción aislada de hormonas mineralocorticoides. Se distinguen tres grupos: a) hipoaldosteronismo secundario, en el que fallan los mecanismos que estimulan la secreción de aldosterona y cuyo principal representante es el hipoaldosteronismo hiporreninémico; b) hipoaldosteronismo primario, y c) pseudohipoaldosteronismo.

El más frecuente es el **hipoaldosteronismo hiporreninémico**. Cursa con hipopotasemia, valores bajos de aldosterona en la orina y el plasma, valores bajos de renina y, en el 50% de los casos, acidosis metabólica tubular. A menudo, se asocia a diabetes mellitus de tipo 2, nefropatía diabética, moderada insuficiencia renal y acidosis. Si la hipopotasemia es leve, y el ECG, normal, puede ser innecesario el tratamiento y está indicado realizar sólo controles periódicos. En pacientes con otros trastornos, como hipertensión arterial grave y asistolia, el primer tratamiento será la administración de diuréticos. Si la hipopotasemia persiste, o bien se observa una hipopotasemia intensa sin hipertensión, se procederá al tratamiento con fludrocortisona, si es necesario en dosis farmacológicas.

El **hipoaldosteronismo primario** puede aparecer como consecuencia de un defecto congénito de tipo biosintético o tras la administración de heparina y heparinoides, tras la exéresis quirúrgica de los adenomas y en asociación con una intensa hipotensión postural. El tratamiento consiste en la administración de fludrocortisona y suplementos de sal.

Por último, se conocen casos de **pseudohipoaldosteronismo** en los que cuadros sugestivos de hipoaldosteronismo (hipopotasemia, hiponatremia) se acompañan de concentraciones plasmáticas elevadas de renina y aldosterona y, por tanto, el trastorno consistiría en una resistencia a estas hormonas. En el tipo I (resistencia a la acción de la aldosterona), el tratamiento consiste en administrar suplementos de cloruro y bicarbonato sódico, resinas fijadoras de potasio y, en ocasiones, diuréticos. En el tipo II (aumento de la reabsorción de cloruros por el túbulo renal), el tratamiento consiste en la administración de hidroclorotiazida.

Hiperaldosteronismo primario

Se caracteriza por la secreción excesiva de aldosterona que conduce a retención renal de sodio, expansión de volumen e hipertensión arterial dependiente del sodio y del volumen, con inhibición de la actividad renina plasmática (ARP). Es la causa más frecuente de hipertensión arterial de origen endocrino. En general obedece a un adenoma cortical productor de aldosterona. Este cuadro se conoce también como **síndrome de Conn**. Comprende alrededor

del 30% de los casos, predomina en las mujeres en una proporción 3:1 y aparece entre la tercera y la quinta décadas de la vida.

Cuadro clínico

Los pacientes suelen consultar por hipertensión arterial variable, raras veces maligna. Es una hipertensión dependiente del sodio y del volumen, que en su evolución adquiere las características de la hipertensión esencial con aumento de la resistencia vascular periférica. En algunas mujeres afectas puede existir el antecedente de hipertensión gestacional. La hipopotasemia puede ser espontánea o inducida por diuréticos. La primera situación es infrecuente y se asocia a alcalosis metabólica y a síntomas de hipopotasemia (poliuria y polidipsia nocturnas, debilidad muscular, parálisis muscular intermitente, arritmias y alteraciones del ECG con hipertrofia ventricular izquierda). Existe intolerancia a la glucosa en más del 50% de los casos. Cada vez se identifican más casos clínicamente idénticos a los pacientes con HTA esencial.

Diagnóstico

Debe sospecharse en pacientes hipertensos que desarrollan una hipopotasemia con la administración de diuréticos y que se mantiene aún después de interrumpirlos, así como en aquellos a los que se les descubre una hipopotasemia no relacionada con los diuréticos. Los valores de potasio varían mucho, pero suelen ser inferiores a 3,5 mEq/L. Cuando, en presencia de una hipopotasemia moderada (no inferior a 3 mEq/L) y con una ingesta adecuada de sal, la eliminación de potasio en la orina de 24 h es superior a 30 mEq/L, puede afirmarse que existe una actividad mineralocorticoide aumentada. Los casos sospechosos se identifican mediante la demostración de concentraciones elevadas de aldosterona > 30 ng/dL y muy bajas de renina, y un cociente aldosterona/renina $> 3,7$ en el plasma, tras 2 h de ortostatismo y 5-15 min de clinostatismo. En presencia de hipopotasemia espontánea, un nivel de renina indetectable y una concentración plasmática de aldosterona muy elevada (> 20 ng/dL) no son necesarias más exploraciones; sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas que confirman la hipersecreción de aldosterona. La prueba de sobrecarga de volumen mediante infusión de solución salina isotónica en pacientes con hiperaldosteronismo primario no consigue reducir las concentraciones plasmáticas de aldosterona: valores > 10 ng/dL confirman el diagnóstico y valores < 5 ng/dL lo descartan.

Las técnicas de imagen, especialmente la TC y la RM, son útiles para la localización de tumores suprarrenales. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que se detectan adenomas suprarrenales no funcionantes hasta en el 1% de los pacientes en los que se practica una TC. Los tumores suprarrenales que se hallan de forma insospechada al realizar una prueba de imagen por motivos no relacionados reciben el nombre de **incidentalomas**.

Tratamiento

En caso de adenoma productor de aldosterona, previo tratamiento con espironolactona, dieta pobre en sal y suplementos de potasio para normalizar la hipopotasemia, se practica la extirpación quirúrgica preferentemente por laparoscopia. El tratamiento médico (hiperaldosteronismo primario, contraindicación de cirugía) es con espironolactona.

Feocromocitoma

También recibe el nombre de **paraganglioma**. Es un tumor productor de catecolaminas, derivado de las células cromafines y que, de forma característica, causa hipertensión arterial. Los feocromocitomas y los paragangliomas simpáticos producen y segregan catecolaminas y sus metabolitos; los paragangliomas parasimpáticos en ocasiones también producen catecolaminas. Aunque se estima que sólo el 0,1%-0,6% de los pacientes con hipertensión arterial diastólica tienen feocromocitoma, la hipertensión arterial es un trastorno tan frecuente (el 15%-40% de la población general) que es fácil comprender las importantes implicaciones que su diagnóstico precoz y tratamiento correcto comportan. Con todo, es un tumor raro. El 75%-80% de los casos son esporádicos y el 20%-25% restante forman parte de los síndromes de tipo MEN. En el 33% de los casos, el tumor es multicéntrico. También se ha descrito asociado a facomatosis neurocutánea familiar o esporádica. Así, aparece en pacientes con neurofibromatosis (1%), en la enfermedad de Von Hippel-Lindau (10%), en el síndrome de Sturge-Weber y en pacientes con schwannomas solitarios, meningiomas o astrocitomas.

Cuadro clínico

La mayoría de los feocromocitomas producen predominantemente nora-drenalina; en otros se producen tanto noradrenalina como adrenalina, y sólo en algunos casos la adrenalina es predominante. La hipertensión arterial sistólica y diastólica, permanente o episódica en forma de crisis paroxísticas, representa la manifestación más habitual. La hipertensión sostenida es a veces grave (con retinopatía y nefropatía), resistente al tratamiento o lábil y, en ocasiones, se acompaña de hipotensión ortostática. En hipertensos no tratados, las caídas tensionales de origen postural deben sugerir el diagnóstico. El 90% de los pacientes presentan la tríada de cefalea, diaforesis y palpaciones, que sólo se observan en el 6% de los casos de hipertensión arterial esencial. En más de la mitad de los sujetos afectados, la hipertensión (con cifras sistólicas superiores a 250 mm Hg y diastólicas de 140 mm Hg) y los síntomas aparecen de forma paroxística, y en los intervalos entre las crisis los pacientes están normotensos y asintomáticos. A menudo, estos sujetos refieren nerviosismo, ansiedad, intolerancia al calor, temblor, palidez cutánea, debilidad, astenia, náuseas con vómitos o sin ellos, dolor torácico o abdominal y pérdida de peso, si bien la obesidad no excluye el diagnóstico. La hipotensión sostenida o paroxística acompañada de taquicardia debe hacer sospechar una secreción predominante de adrenalina.

Todos los síntomas pueden ocurrir de forma espontánea o precipitarse con el ejercicio, la presión abdominal, la maniobra de Valsalva, el coito, la defecación, la micción (feocromocitoma vesical), la inducción anestésica o tras la administración de algunos fármacos, como β -bloqueantes, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, metoclopramida, glucagón y citotóxicos, entre otros.

Diagnóstico

Se recomienda determinar los metabolitos O-metilados (metanefrina y nor-metanefrina) en la orina de 24 h o en el plasma. Es aconsejable que el estudio plasmático se lleve a cabo tras 30 min en posición supina. Valores de

metanefrinas 2 veces por encima del límite alto de normalidad son altamente sospechosos.

El diagnóstico de localización se lleva a cabo en primer lugar con la TC y la RM. La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con ^{131}I , que es fijada activamente por las células adrenérgicas, permite obtener imágenes del tejido cromafín neoplásico. Este método tiene una sensibilidad del 85%-90% y una especificidad muy alta, del 95%-100%. La PET-TC con ^{18}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG) es la técnica preferida en pacientes con metástasis. Ante todo feocromocitoma comprobado, es preciso recurrir al diagnóstico genético, para ver si puede formar parte de una enfermedad de Von Hippel-Lindau o de la MEN-2A.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años de los pacientes intervenidos por feocromocitoma aparentemente benigno es del 96%, pero la mortalidad del feocromocitoma maligno es del 60% a los 5 años.

Tratamiento

Consiste en la resección del tumor. Para reducir la morbilidad y la mortalidad que acompañan al tratamiento quirúrgico, se recomienda el tratamiento médico preoperatorio. La administración de bloqueantes α -adrenérgicos ha demostrado ser eficaz. Cuando no se puede extirpar el feocromocitoma, se emplea tratamiento crónico con bloqueantes α -adrenérgicos del tipo fenoxibenzamina (10 mg una o dos veces al día) o doxazosina (2 mg/12 h), con dosis crecientes, añadiendo β -bloqueantes (propranolol) si aparece taquicardia y/o arritmia.

ENFERMEADES DEL OVARIO

Por tratarse de un área perteneciente a la especialidad de ginecología, se exponen aquí tan solo algunos conceptos elementales. La función ovárica se explora mediante el examen físico (el grado de desarrollo de los caracteres sexuales femeninos) y mediante una serie de pruebas, como la citología vaginal, el examen del moco cervical, el examen de la temperatura basal, la biopsia endometrial y la histerosalpingografía. A la vez, informan acerca de la función ovárica las *determinaciones hormonales*, fundamentalmente las siguientes:

- **Estradiol plasmático.** Sus concentraciones varían desde unos 30 pg/mL en la fase folicular temprana hasta 300 pg/mL en la fase periovulatoria y 200 pg/mL en la fase lútea.
- **Progesterona plasmática.** La progesterona presenta concentraciones muy bajas, alrededor de 0,5 ng/mL a lo largo de la fase folicular, para elevarse 10-40 veces durante la fase lútea y alcanzar valores de 200 ng/mL.
- **Testosterona plasmática.** Tiene interés para la exploración del hiperandrogenismo. En condiciones normales, sus concentraciones en la mujer no superan los 3 ng/mL.
- **Prolactina** (v. Enfermedades de la hipófisis, anteriormente).
- **LH y FSH plasmáticas.** Los valores normales en las mujeres oscilan entre 4 y 8 UI/L para la LH y de 3 a 5 UI/L para la FSH en la primera fase del ciclo. En la fase folicular tardía existe cierta disminución de las concentraciones

de FSH sin variación de la LH. En la etapa periovulatoria se produce un pico de ambas gonadotropinas, que llegan a 60-80 UI/L de LH y 20-30 UI/L de FSH, para descender después rápidamente hasta valores similares a los de la fase folicular tardía. Hay que destacar que, a partir de los 45-50 años, existe un incremento fisiológico de las concentraciones, tanto de LH como de FSH, que coincide con una disminución del funcionalismo ovárico.

Además, tienen interés algunas pruebas funcionales que, de modo dinámico, permiten explorar el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico.

Hipofunción ovárica

En cuanto a los hipogonadismos femeninos, procede distinguir los primarios (cuando la causa reside en un trastorno ovárico) de los secundarios (por trastornos hipotálamo-hipofisarios). Entre los hipogonadismos primarios, hay que citar las disgenesias gonadales (v. Desarrollo sexual diferente, más adelante), la castración, la menopausia y el síndrome del ovario resistente, en el cual, por causa desconocida, esta gónada es insensible a las gonadotropinas.

La hipofunción ovárica más frecuente es la **menopausia**, que puede ser fisiológica, cuando aparece a la edad normal, o precoz si surge antes de los 40 años. La sintomatología varía según el tiempo desde el inicio de la menopausia, y existen síntomas de instauración variable: 1) temprana, con alteraciones menstruales, síntomas vasomotores y alteraciones de la sexualidad, cambios psicológicos, astenia e insomnio; 2) a medio plazo, con alteraciones urogenitales y enfermedades cardiovasculares, y 3) a largo plazo, con osteoporosis, dolor articular y diabetes mellitus. Junto con la instauración de ciclos anovulatorios y de trastornos menstruales, la ausencia de estrógenos determina la aparición de manifestaciones vegetativas. Así, son característicos los sofocos o «llamaradas de calor», que consisten en vasodilatación regional con enrojecimiento de la piel, sudoración profusa, sensación de calor en el tórax y la cabeza, acompañadas de malestar. Se produce un incremento en las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas (con predominio de la FSH) por falta de la retroalimentación ovárica negativa. El endometrio se atrofia y el útero disminuye de tamaño. El epitelio vaginal se adelgaza, y sus células disminuyen el contenido en glucógeno y no se queratinizan. Se produce una reducción de la aposición cálcica a los huesos, con aparición de osteoporosis que puede conducir a deformaciones óseas (aplastamientos vertebrales) y fracturas (de cuello de fémur). El patrón lipídico se modifica, con mayor elevación del colesterol y tendencia a la hipertensión arterial (factor de riesgo cardiovascular). Con frecuencia aparecen alteraciones emocionales, como ansiedad, nerviosismo, irritabilidad y depresiones moderadas.

Como tratamiento, se recomienda un estilo de vida saludable (ejercicio físico, evitar la obesidad, abandono del hábito tabáquico). Para prevenir y tratar la osteoporosis posmenopáusica, véase la sección 7, Reumatología y enfermedades sistémicas.

El empleo de la terapia hormonal sustitutiva está siendo cada vez más cuestionado, por el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, enfermedad coronaria y embolia pulmonar. Esta terapia está claramente

indicada en la menopausia precoz y, probablemente, tan sólo a corto plazo (de aproximadamente 1 año), cuando las molestias menopáusicas sean muy intensas.

Las insuficiencias ováricas secundarias o hipogonadotropas suelen formar parte del panhipopituitarismo (v. Enfermedades de la hipófisis, anteriormente); las formas aisladas son raras.

Amenorrea

En algunas etapas de la vida de la mujer, la amenorrea es fisiológica, como en la infancia, el embarazo, el puerperio, la lactancia y la menopausia; sin embargo, si se presenta en otras circunstancias durante el período reproductivo, se considera patológica. La amenorrea puede ser primaria (ausencia de menstruación) o secundaria (falta de menstruación una vez que la mujer ya había menstruado). Puede deberse a trastornos del aparato genital femenino, a trastornos ováricos, a trastornos en la hipófisis anterior o a trastornos del sistema nervioso central. Cabe considerar en el diagnóstico diferencial otras causas endocrinológicas no ováricas de amenorrea: anomalías de la función suprarrenal (hipofunción o hiperfunción) y anomalías de la función tiroidea (hipo- e hipertiroidismo).

Síndrome del ovario poliquístico

Es un trastorno endocrino-metabólico, heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético, influenciado por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. Afecta al 4%-10% de las mujeres en edad reproductiva. El diagnóstico se basa en la presencia de dos de los tres siguientes criterios: 1) oligo- o anovulación, 2) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y 3) ovarios poliquísticos por ecografía.

El **cuadro clínico** incluye el hirsutismo, el acné, la alopecia y la acantosis *nigricans*, alteraciones del ciclo menstrual en forma de oligomenorrea o amenorrea y anovulación, alteraciones metabólicas, como aumento generalizado de la grasa y distribución centripeta de la misma, que se relaciona con la aparición de dislipemias, diabetes y enfermedades cardiovasculares (síndrome X). La primera acción **terapéutica** debe ser conductual: potenciar el ejercicio, la dieta y la pérdida de peso son claves, y entre un 30%-50% de las pacientes llegan a normalizar el ciclo mediante estas acciones. En ocasiones, se precisa la administración de gestágenos (anticonceptivos orales), antiandrógenos (flutamida, acetato de ciproterona, espironolactona), clomifeno o inhibidores de la aromatasa (letrozol) y gonadotrofinas, según el caso.

Hiperfunción ovárica

Se subdivide en primaria, cuando la causa reside en el mismo ovario, y secundaria, cuando la hiperfunción depende de una hipersecreción de gonadotropinas. Cuando la hiperfunción primaria consiste en una hipersecreción de estrógenos (hiperestrogenismo) y aparece antes de los 9 años, se instaura el cuadro de pubertad precoz. En algunos casos, la hiperproducción fundamental no es de estrógenos, sino de andrógenos, en cuyo caso pueden aparecer síntomas de virilización e hirsutismo (v. más adelante). La hiperfunción ovárica secundaria siempre es a base de estrógenos y consiste en la pubertad precoz verdadera (v. más adelante).

ENFERMEDADES DEL TESTÍCULO

Aparte de la exploración física, que permite examinar el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios, es importante la exploración funcional en forma de mediciones hormonales, como testosterona en el plasma (en el adulto, su valor normal oscila entre 400 y 800 ng/dL, y su fracción libre, entre 15 y 40 pg/mL), dihidrotestosterona, gonadotropinas y PRL. En determinadas circunstancias, pueden ser útiles las pruebas de estimulación hormonal. Asimismo, son pruebas complementarias en andrología el análisis del semen, la evaluación del volumen testicular, la biopsia testicular y los exámenes por técnicas de imagen.

Hipogonadismo masculino

En el individuo adulto, las manifestaciones de déficit androgénico condicionan cuadros clínicos, que, junto con otras alteraciones testiculares, quedan clasificados en la tabla 16-9.

El hipogonadismo masculino se puede dividir en primario, secundario y mixto. Existen numerosas causas de hipogonadismo primario, congénitas y adquiridas. Por lo que respecta al hipogonadismo secundario, cabe señalar la posibilidad de que aparezca un déficit aislado de gonadotropinas, el cual suele originarse en el hipotálamo. Cuando se asocia a anosmia, recibe el nombre de **síndrome de Kallmann**.

El cuadro clínico depende de si el déficit androgénico aparece antes o después de la pubertad. En la tabla 16-10 se exponen las principales diferencias. En los hipogonadismos prepuberales se producen unos rasgos antropométricos característicos. El segmento inferior del cuerpo es mayor que el superior, y la braza supera a la talla (relación Braza/talla superior a 1).

La disminución de la concentración sérica de testosterona confirma el diagnóstico de hipogonadismo. Las gonadotropinas se elevan en el hipogonadismo primario y disminuyen en el secundario.

Síndrome de Klinefelter

Se trata de una anomalía del sexo cromosómico que ocasiona una de las formas más frecuentes de hipogonadismo masculino y esterilidad. Estudios de extensiones bucales en el recién nacido y en la población adulta masculina han revelado una incidencia aproximada de 1/500. Estos pacientes tienen 47 cromosomas y la dotación cromosómica sexual XXY.

TABLA 16-9

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ALTERACIONES DEL TESTÍCULO

Entidad clínica	HORMONAS*			Claves para el diagnóstico
	LH	FSH	T	
Hipogonadismo primario				
Cromosomopatías (Klinefelter, otras)	↑	↑	↓	Cariotipo, hipotrofia testicular
Déficits enzimáticos, esteroidogénesis	↑	↑	↓	Ambigüedad sexual, perfil de esteroides sexuales

TABLA 16-9

CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ALTERACIONES DEL TESTÍCULO (cont.)

Entidad clínica	HORMONAS*			Claves para el diagnóstico
	LH	FSH	T	
Anorquia congénita	↑	↑	↓	Prueba de HCG, ecografía, laparoscopia
Criptorquidia	N, ↑	↑	N	Ecografía, laparoscopia
Adquirida (orquitis, torsión, castración, tumores)	↑	↑	↓	Antecedentes, exploración física
Lesión aislada del túbulo seminífero:	N	↑	N	Seminograma
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática • Adquirida (irradiación, citostáticos, varicocele, tóxicos) 				Microdeleciones Yq (AZFa, b, c) Antecedentes, Doppler del cordón espermático
LH inactiva, resistencia a LH	↑	N	↓	Bioactividad, unión al receptor, hipoplasia de células de Leydig
Resistencia androgénica:				
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo I: defectos receptor 	↑	↑	↑	Mutaciones del receptor de andrógenos
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo II: deficiencia de 5-α-reductasa 	N	N	N	Actividad 5- α -reductasa, DHT ↓
Hipogonadismo secundario	↓	↓	↓	
Panhipopituitarismo (hipoplasia, tumores)				Estimulación Gn-RH, RM hipofisaria
Déficit aislado de gonadotropinas				Estimulación Gn-RH, <i>megatest</i> , RM del bulbo olfatorio, anosmia, gen <i>KAL-1</i>
Síndromes multisistémicos específicos				Cuadro clínico característico
Hiperprolactinemia, prolactinoma				Prolactina, RM hipofisaria, fármacos
Hipogonadismo mixto	N, ↑	N, ↑	↓	
Inicio tardío (senectud)				Síntomas sexuales, obesidad, diabetes
Enfermedades crónicas, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, sida				Manifestaciones sistémicas, estudios específicos Seminograma
Defectos espermáticos específicos	N	N	N	
Astenozoospermia				Función ciliar, microscopía electrónica
Teratozoospermia monomórfica				Morfología espermática, estudio de genes específicos
Anticuerpos antiespermáticos				Pruebas de detección, antecedentes
Obstrucciones de la vía seminal	N	N	N	
Congénitas (agenesia, conductos deferentes)				Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>
Adquiridas (postorquitis, epididimitis)				Antecedentes, ecografía

*Concentraciones en suero: N: normal; ↑: elevadas; ↓: disminuidas.

DHT: dihidrotestosterona; FSH: hormona foliculoestimulante; Gn-RH: hormona liberadora de gonadotropinas; HCG: gonadotropina coriónica; LH: hormona luteinizante; RM: resonancia magnética; T: testosterona.

TABLA 16-10

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPOGONADISMO MASCULINO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DE INSTAURACIÓN

Órgano/función	Prepuberal	Postpuberal
Testículo	Volumen < 5 mL Consistencia variable	Volumen = 15 mL Consistencia blanda
Pene	No desarrollado (< 7 cm)	Normal
Escroto	Hipoplásico, no pigmentado	Normal
Próstata	No desarrollada	Normal
Vello genital	Escaso	Normal
Vello corporal	Ausente, falta de entradas temporales	Disminuido, crecimiento lento
Espmatogénesis	Ausente	Bloqueo, hipospermatogénesis
Libido, erecciones	Disminuidas	Disminuidas
Orgasmo	Anorgasmia	Anorgasmia, disorgasmia
Eyacuación	Aspermia	Aspermia, hipospermia
Piel	Fina, pálida, seca	Pálida, seca
Sistema vascular	—	Sofocos, hipersudoración
Grasa	Distribución femenina	Distribución central
Hematopoyesis	Anemia leve	Anemia leve
Hueso	Proporciones eunucoideas, osteoporosis	Proporciones normales, osteoporosis
Voz	Atiplada	Varonil
Músculo	Desarrollo escaso	Hipotrofia
Cerebro	—	Astenia, depresión, distimia, trastornos cognitivos y del sueño

La forma clásica del síndrome de Klinefelter se caracteriza por la existencia de testículos pequeños y duros en el adulto, un volumen testicular anormalmente reducido (< 2 mL), con azoospermia, ginecomastia y elevación de las gonadotropinas plasmáticas. Con frecuencia, estos pacientes presentan retraso mental o trastornos de adaptación social.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico en un individuo postpuberal es sugerido por el fenotipo masculino, la presencia de ginecomastia, y unos testículos pequeños y firmes. La libido y la potencia sexual pueden ser normales o estar algo disminuidas, y el motivo de consulta suele ser la ginecomastia o la esterilidad. El sexo cromatínico es positivo y la dotación cromosómica suele ser 47,XXY, si bien pueden encontrarse otras variantes, especialmente mosaicismos.

El tratamiento consiste en la administración de testosterona cuando hay evidencia de una deficiencia androgénica. La ginecomastia se corrige quirúrgicamente.

Esterilidad y subfertilidad masculinas

Se considera esterilidad la incapacidad de una pareja sexualmente activa, que no usa métodos anticonceptivos, para conseguir gestación en 1 año.

En el 50% de los casos, la infertilidad (el término *subfertilidad* resulta más apropiado, ya que en la mayoría de los casos se halla una reducción, no abolición, de la capacidad fecundante) se debe a anomalías atribuibles al varón. La esterilidad masculina puede ser consecutiva a un hipogonadismo (v. tabla 16-9), disfunciones sexuales o eyaculatorias, alteraciones genitourinarias congénitas y adquiridas, infecciones, varicocele, defectos genéticos y factores autoinmunitarios. En el 60%-75% de los casos se observan defectos en la producción de espermatozoides sin ninguna causa identificable y sin que el examen físico y los estudios hormonales muestren alteraciones.

Entre las exploraciones que pertenecen al campo de la andrología, cabe citar el seminograma, la ecografía y la biopsia testicular, así como la práctica del cariotipo. El cromosoma X parece ser la sede de frecuentes alteraciones causantes de subfertilidad masculina.

Como tratamiento, la administración de gonadotropinas es eficaz en la esterilidad causada por un hipogonadismo hipogonadotropo.

Disfunción eréctil

Consiste en una incapacidad para obtener o mantener una erección rígida que permita realizar el coito. La incidencia del trastorno aumenta con la edad: el 2% a los 40, el 15% a los 60 y el 70% a los 80 años. Desde el punto de vista fisiopatológico, cabe distinguir varios tipos: de origen neurógeno (afección de la región sacra y de las fibras autónomas parasimpáticas), endocrino (déficit hormonal androgénico, hiperprolactinemia, disfunciones tiroideas), vascular (enfermedades vasculares oclusivas, arteriosclerosis), inducido por fármacos, diabético (en el que se combinan causas vasculares y neurológicas) y, por último, psicógeno. Para su diagnóstico etiológico se procede a un estudio hormonal de la función testicular. Si no se comprueba insuficiencia testicular, cabe recurrir a la exploración de la respuesta eréctil mediante la inyección intracavernosa de prostaglandina E₁ (20 mg) o papaverina (40 mg). Si se consigue una erección correcta, con toda probabilidad la causa será neurogénica o psicógena. Aportan valiosa información el estudio ultrasonográfico de las arterias cavernosas en su trayecto peniano, así como estudios neurofisiológicos (reflejo bulbocavernoso y potenciales evocados somatosensoriales) que permiten valorar la integridad del arco reflejo sacro y de la vía espinocerebral, respectivamente.

En el tratamiento pueden ser útiles la psicoterapia (especialmente indicada en los casos de disfunción de origen psicógeno), los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo), la autoinyección intracavernosa de sustancias vasoactivas, las técnicas de erección por vacío y el implante de prótesis penianas.

Tumores testiculares

Relativamente raros, representan el 1% de todos los cánceres en el varón. La mayoría de los tumores se originan a partir de las células germinales, y casi el 95% de ellos son malignos. Se distinguen: seminomas, carcinomas de células embrionarias, coriocarcinomas, tumores del saco vitelino, teratomas, teratocarcinomas y formas mixtas. Las gónadas disgenéticas que contienen un cromosoma Y y los testículos criptorquídicos tienen mayor propensión a desarrollar tumores.

Los seminomas son los tumores más frecuentes. El coriocarcinoma contiene células trofoblásticas y, por tanto, produce gonadotropina coriónica humana (HCG), que se encuentra muy elevada en el plasma de estos pacientes. La determinación de la subunidad β de la HCG se utiliza como un marcador tumoral específico. Los tumores no seminomatosos pueden secretar AFP y β -HCG. La manifestación **clínica** más frecuente es el aumento del volumen y la consistencia del testículo; si existe producción de estrógenos, la ginecomastia puede ser el primer síntoma. El **tratamiento** es quirúrgico, seguido de irradiación y quimioterapia, según el tipo de tumor y el grado de extensión.

Tratamiento hormonal del hipogonadismo masculino

Se pueden utilizar las siguientes hormonas:

- **Andrógenos.** En el varón adulto, empezar con dosis bajas, 50 o 100 mg de enantato o cipionato de testosterona cada 2-3 semanas, con un incremento progresivo hasta dosis plenas o de mantenimiento (100 mg cada semana o 200 mg cada 2 semanas). Una buena alternativa es la aplicación de parches transdérmicos de testosterona (50 mg/día). En el adolescente con un problema de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, es preferible empezar con dosis más bajas de 50 mg cada mes, en tandas de 3 meses y hasta durante 1 año. Con esta pauta de tratamiento se consigue aumentar la velocidad de crecimiento sin que resulte afectada la talla final e inducir la aparición de la pubertad.
- **Gonadotropinas.** Se utiliza para inducir fertilidad en los hipogonadismos hipogonadotropos. La pauta difiere según la edad en que se haya establecido el hipogonadismo. Las formas congénitas o prepuberales pueden tratarse con pulsos de GnRH (infusión mediante una bomba portátil de pulsos de 25-500 ng/kg cada 3 h) hasta completar el desarrollo puberal (12-24 meses). Alternativamente, se puede recurrir a la administración de HCG (dosis bajas, de 1.000 mIU cada 3 días durante varios meses), a la que se añade después FSH (75 UI cada 2-3 días). Cuando el hipogonadismo se produce después de la pubertad, la administración de HCG (1.500-2.500 mIU cada 3 días) suele ser suficiente para restablecer la esteroidogénesis y la espermatogénesis.

DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

El género humano presenta una diferenciación en dos sexos: masculino y femenino. Las diferencias biológicas entre ambos se establecen en cuatro niveles distintos: genético, gonadal, genital y psicosocial.

El *sexo genético* se determina en el momento de la fecundación del óvulo por el espermatozoide, según el cromosoma sexual que contenga el espermatozoide fecundante: un espermatozoide con la dotación cromosómica 22 + X determinará un cigoto 44 + XX, cuyo sexo genético es femenino, mientras que un espermatozoide 22 + Y determinará un cigoto 44 + XY, cuyo sexo genético será masculino. El *sexo gonadal* se establece en el curso de las primeras semanas de vida embrionaria y depende del sexo genético. A partir del esbozo de las gónadas primitivas indiferenciadas se forman los ovarios en el sexo femenino y los testículos en el masculino. El *sexo genital*, es decir, el desarrollo de los genitales internos y externos en el sexo femenino

y masculino, respectivamente, depende de un proceso de diferenciación complejo, en el que el factor fundamental es la presencia o ausencia de la función testicular durante fases críticas de la vida fetal. En ausencia de dicha función, el desarrollo genital es femenino, y en su presencia, masculino, respectivamente. Por último, numerosos factores de identidad y educación determinan el *sexo psicosocial*.

Desde el punto de vista de la clasificación, cabe reconocer, en primer lugar, las anomalías del sexo cromosómico que implican anomalías de la diferenciación gonadal, pero sin discordancia con el sexo genital o fenotípico y, por tanto, sin ambigüedad sexual. Los ejemplos más típicos son el síndrome de Klinefelter (ya descrito) y el síndrome de Turner. Al lado de estos trastornos, cabe señalar aquellos otros en los que sí existen discordancias entre algunos de los tres niveles de diferenciación genético, gonadal y genital, respectivamente, y que reciben el nombre de estados intersexuales. Existe un consenso internacional para la clasificación y la nomenclatura de las alteraciones de la diferenciación sexual (cuadro 16-11).

Síndrome de Turner

Es un trastorno de los cromosomas sexuales que incide en personas fenotípicamente femeninas y que se caracteriza por tres hechos básicos: infantilismo sexual, reducción de las gónadas a simples cintillas y talla baja. El cariotipo es 45,X o mosaico 45,X/46,X. En general, existe una amenorrea primaria, si bien, en ocasiones, quedan algunos folículos en medio de la gónada rudimentaria, lo cual puede dar lugar a la aparición de menarquia de corta duración.

En estas pacientes se ha descrito una gran variedad de anomalías de desarrollo, la más común de las cuales es la facies peculiar con hipertelorismo y, a veces, epicanto, boca de pez, implantación baja de las orejas, micrognatia, cuello corto y ancho, a veces con un pliegue cutáneo (*pterygium colli*), e implantación baja del cabello en el cuello. También pueden presentar gran variedad de anomalías esqueléticas, como tórax excavado, en escudo, paladar excavado, codo valgo y acortamiento del cuarto metacarpiano.

Como en cualquier hipogonadismo primario, las concentraciones de estradiol plasmático son siempre muy bajas y se acompañan de aumento de la FSH y la LH.

El **tratamiento** debe dirigirse a provocar la maduración puberal, mediante la administración de estrógenos, que inducirán el desarrollo mamario, así

CUADRO 16-11

CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE

DSD con anomalías de los cromosomas sexuales:
45,X y mosaico 45,X/46,XX (síndrome de Turner y variantes)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
Mosaico 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)
Mosaico 46,XX/46,XY (quimerismo, DSD ovotesticular)
DSD con cariotipo 46,XX (anteriormente pseudohermafroditismo femenino)
DSD con cariotipo 46,XY (anteriormente pseudohermafroditismo masculino)

DSD: desarrollo sexual diferente.

como la maduración de los genitales internos (vagina, útero) y externos (labios mayores y menores). Estimularán también el crecimiento y la maduración ósea, aunque el pronóstico de la talla final es desfavorable. Las dosis iniciales de estrógenos (0,3 mg de estrógenos conjugados o 3-5 µg de etinilestradiol) deberán aumentarse después a 0,6-1,25 mg de los primeros o a 10 µg del segundo. Esta dosis se mantiene cada mes durante 3 semanas, y después desde el día 12 hasta el 21 se administran progestágenos para provocar ciclos menstruales semejantes a los normales.

Desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XX

Se trata de pacientes con sexos genético y gonadal femeninos, cuyos genitales externos aparecen al nacer total o parcialmente masculinizados. La causa más frecuente es la presencia, durante la vida fetal, de concentraciones más o menos elevadas de andrógenos que, por vía sistémica, han llegado a virilizar el seno y el tubérculo urogenitales del feto femenino. En el cuadro 16-12 se clasifica su etiología.

CUADRO 16-12

ETIOLOGÍA DEL DESARROLLO SEXUAL DIFERENTE CON CARIOTIPO 46,XX

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO GONADAL (OVARIO)

Disgenesia gonadal 46,XX
 Quimera ovotesticular 46,XX
 Desarrollo testicular 46,XX (p. ej., SRY, dup SOX9, mutaciones en *RSPO1*)

EXCESO DE ANDRÓGENOS

De origen fetal

Hiperplasia suprarrenal congénita por:
 Déficit de 21-hidroxilasa
 Déficit de 11-β-hidroxilasa
 Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
 Déficit de P450 óxido-reductasa

Tumores fetales productores de andrógenos

Mutaciones del receptor de estradiol o del receptor de glucocorticoides

De origen fetoplacentario

Déficit de aromatasas
 Déficit de óxido-reductasa

De origen materno

Tumores maternos virilizantes (p. ej., tumor de Krukenberg, luteoma, etc.)
 Hiperplasia suprarrenal materna incorrectamente tratada
 Fármacos androgénicos

ANOMALÍAS EN EL DESARROLLO DE LOS CONDUCTOS DE MÜLLER

Síndrome MURCS (multigénico)
 Síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)
 Síndrome pie-mano-genital (gen *HOXA13*)

OTROS

Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

HIRSUTISMO**Concepto**

El hirsutismo es una afección propia de la mujer y se define como un exceso de pelo terminal, grueso y pigmentado, distribuido según el patrón masculino adulto. En conjunto, el hirsutismo es un trastorno frecuente, frente al cual es importante establecer si existe una etiología definida, que requiera tratamiento específico, o si se trata de una forma idiopática, en la que la actitud debe ser más conservadora. En la tabla 16-11 se resumen las causas de hirsutismo.

Cuadro clínico

Es importante conocer las características étnicas y familiares de la paciente; deben investigarse posibles antecedentes de hirsutismo, virilización u otros datos indicativos de un déficit enzimático suprarrenal. Es fundamental conocer si el hirsutismo ha aparecido de forma brusca (lo que sugiere una fuente tumoral o yatrógena de andrógenos) o si es un trastorno crónico, muchas veces iniciado a partir de la pubertad, y asociado o no a problemas menstruales. Otros datos de interés son la existencia de galactorrea (indicativa de hiperprolactinemia), cambios en la distribución del tejido adiposo y muscular, aparición de estrías o fragilidad capilar (indicativos de hipercorticismo), amenorrea primaria o infertilidad (que señalen un posible trastorno de la diferenciación sexual), o trastornos menstruales, obesidad, hipertensión e

TABLA 16-11**CAUSAS DE HIRSUTISMO**

Causa	Entidad
Hiperandrogenismo	
De origen ovárico	Síndrome del ovario poliquístico Tumores Hiperplasia de células del hilio Luteoma
De origen suprarrenal	Déficits enzimáticos de la esteroidogénesis: <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de 21-hidroxilasa • Déficit de 3-β-OHS • Déficit de 11-β-OH-asa • Síndrome de Cushing • Tumores virilizantes
De origen combinado	Hiperinsulinismo Obesidad Alteraciones funcionales de la esteroidogénesis
De origen exógeno	Fármacos con acción androgénica: anabolizantes, progestágenos, danazol Fármacos no androgénicos: hidantoínas, minoxidil, glucocorticoides, diazóxido, ciclosporina
Otras causas	
	Hiperprolactinemia
	Acromegalia
	Hirsutismo periférico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3- β -OHS: 3- β -hidroxiesteroide-desidrogenasa; 11- β -OH-asa: 11- β -hidroxilasa.

hiperglucemia (que puedan indicar un síndrome del ovario poliquístico). La exploración física definirá la intensidad del hirsutismo, la presencia de virilización o incluso de genitales ambiguos y la existencia de masas abdominales o de signos de hiperkorticismo.

Diagnóstico

Respecto al estudio *hormonal*, reviste interés la determinación de testosterona total o libre (esta última es el parámetro aislado de mayor valor diagnóstico), androstenediona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) y los diversos precursores de la androgénesis suprarrenal cuyo aumento es indicativo de bloqueo enzimático en la hiperplasia suprarrenal congénita (17-hidroxiprogesterona como marcador del déficit de 21-hidroxilasa, 17-hidroxi-pregnenolona como marcador del déficit de 3- β -deshidrogenasa y 11-desoxicortisol para el déficit de 11- β -hidroxilasa). Otros parámetros (como cortisol y PRL) se investigan cuando existen datos clínicos de sospecha. El coeficiente LH/FSH aumentado puede señalar una anovulación prolongada o síndrome del ovario poliquístico.

El estudio *morfológico* se basa, en primer lugar, en la exploración ecográfica de las glándulas suprarrenales y de los ovarios, que permite, en general, detectar la presencia de tumores y otras alteraciones. A veces se debe recurrir a la TC o a la RM abdominales. Si existe hiperkorticismismo o hiperprolactinemia, generalmente se requiere una TC o una RM hipofisarias.

Tratamiento

El tratamiento de todos los hiperandrogenismos de origen tumoral (tanto suprarrenales como ováricos) es quirúrgico, con el fin de resolver la hipersecreción y de tratar la enfermedad neoplásica. En el síndrome de Cushing, la terapéutica es la correspondiente al trastorno de base. En la hiperplasia suprarrenal congénita se inhibirá la hipersecreción de ACTH mediante la administración de glucocorticoides. El síndrome del ovario poliquístico y los diversos grados de hiperandrogenismo de origen predominantemente ovárico tienen un tratamiento muy similar, en líneas generales, al hirsutismo simple. Los principales agentes farmacológicos empleados son los anticonceptivos orales, los glucocorticoides y los antiandrógenos (ciproterona y espironolactona). También son útiles el antiandrógeno no esteroideo flutamida, los análogos del Gn-RH y los inhibidores de la 5- α -reductasa (finasterida). El hirsutismo facial se puede tratar mediante la aplicación tópica de eflornitina.

ALTERACIONES DE LA PUBERTAD

La pubertad es el período de la vida en que el niño se convierte en adulto. Este proceso es complejo, pues empieza ya en la vida fetal y se desarrolla a lo largo de muchos años; en él intervienen el SNC, el sistema hipotálamo-hipofisario y, sobre todo, los andrógenos suprarrenales (adrenarquia). Los primeros signos de maduración sexual son la aparición de un botón mamario en las niñas y un agrandamiento escrotal en los niños. La aparición de los caracteres sexuales, es decir, en la mujer, desarrollo de los labios mayores y menores, desarrollo progresivo de las mamas, de la pilosidad axilar y pubiana, y acumulación de grasa pélvica y, en el varón, desarrollo del pene y de los testículos, de la

pilosidad facial, cambios en la voz y desarrollo muscular, caracteriza el proceso de la pubertad normal, que culmina con la consecución de la capacidad reproductora y la aparición de la menarquia en la mujer, con ciclos inicialmente irregulares y después ovulatorios normales, y, en el varón, con la formación de espermatozoides maduros con capacidad de fecundación.

Pubertad precoz

La aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 9 años en niños y de los 8 años en niñas se considera precocidad sexual. Hay que distinguir entre desarrollo precoz isosexual y heterosexual, según se corresponda, respectivamente, con el fenotipo sexual del paciente o, por el contrario, con cambios físicos propios del sexo opuesto. En el cuadro 16-13 están clasificadas las causas de la pubertad precoz. La forma LHRH-dependiente de tipo idiopático constituye el 85% de los casos de pubertad precoz en niñas y el 35% en niños, si bien con las técnicas de imagen más sensibles (RM) se descubre un mayor número de hamartomas del *tuber cinereum* en las formas aparentemente idiopáticas. Una forma de pubertad precoz isosexual de tipo periférico es el **síndrome de McCune-Albright**, que se combina con una displasia ósea fibrosa poliostótica y manchas cutáneas de color café con leche. Es una enfermedad genética, más frecuente en niñas, y puede asociarse a hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal multinodular, síndrome de Cushing o hiperparatiroidismo.

Hay que distinguir la *telarquia* y la *pubarquia prematuras* de la pubertad precoz. La telarquia prematura consiste en un agrandamiento unilateral o bilateral de las mamas en una niña, sin otros signos de maduración sexual. Aparece casi siempre en los primeros 2 años de vida, jamás después de los 4, y desaparece espontáneamente en el curso de unos meses. La pubarquia prematura se caracteriza por la aparición aislada de vello pubiano. Este trastorno es más frecuente en niñas que en niños y se asocia a una discreta aceleración de la maduración ósea y del crecimiento.

El **tratamiento** es anicausal. En caso de pubertad precoz central de tipo idiopático, el tratamiento de elección son los agonistas de Gn-RH (triptorelina, 100-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso i.m. en forma *depot* una vez al mes). Durante los 15 días previos y 15 días después de la primera inyección se asocia ciproterona (100 mg/mes p.o. dos veces al día) para evitar los síntomas derivados de la estimulación hipofisaria inicial. En el síndrome de McCune-Albright son útiles los inhibidores de la aromatasa (testolactona y el fadrozol, en dosis de 40 mg/kg de peso y día, p.o.) y el antiestrógeno tamoxifeno (15 mg/m² al día). En la testotoxicosis, la terapéutica de elección es el ketoconazol (200-600 mg/día p.o., en 2-3 tomas). El tratamiento combinado con un antiandrógeno potente (bicalutamida) y un inhibidor de la aromatasa de tercera generación (anastrozol o letrozol) tiene efectividad a medio plazo y es bien tolerado.

Pubertad retrasada

Se define como ausencia de desarrollo mamario a los 13 años en la niña o volumen testicular inferior a 4 mL a los 14 años en el niño. Es una consulta frecuente en la práctica diaria, sobre todo por lo que respecta al varón, en el cual más del 50% de los casos corresponden al retraso constitucional del

CUADRO 16-13**CLASIFICACIÓN DE LA PUBERTAD PRECOZ****PUBERTAD PRECOZ ISOSEXUAL CENTRAL O Gn-RH-DEPENDIENTE**

Idiopática (familiar, étnica)

Mutaciones genéticas (*KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*, *DLK1*)

Secundaria:

Tumores del SNC:

Hamartomas

Astrocitomas

Gliomas

Germinomas

Craneofaringioma

Malformaciones del SNC:

Quistes aracnoideos

Hidrocefalia

Displasia septoóptica

Silla turca vacía

Otras patologías:

Secuelas de infecciones

Radiación

Traumatismos

Neurofibromatosis

PUBERTAD PRECOZ ISOSEXUAL DE TIPO PERIFÉRICO O Gn-RH-INDEPENDIENTE

Niños:

Hiperplasia suprarrenal congénita

Déficit de 21-hidroxilasa, 3- β -hidroxisteroide-deshidrogenasa, 11- β -hidroxilasa

Tumores suprarrenales virilizantes

Tumores de células de Leydig

Testotoxicosis

Tumores secretores de gonadotropinas: corioepitelioma, teratoma, hepatoma

Niñas:

Tumores ováricos o suprarrenales secretores de estrógenos

Ambos sexos:

Síndrome de McCune-Albright

Hipotiroidismo

Yatrogenia

PUBERTAD PRECOZ INCOMPLETA

Pubarquia prematura

Telarquia prematura

Menarquia prematura

Ginecomastia puberal

PUBERTAD PRECOZ HETEROSEXUAL

Feminización en niños:

Tumores suprarrenales

Yatrogenia

Conversión periférica excesiva de andrógenos a estrógenos

Masculinización en niñas:

Hiperplasia suprarrenal congénita

Déficit de 21-hidroxilasa, 3- β -hidroxisteroide-deshidrogenasa, 11- β -hidroxilasa

Tumores virilizantes suprarrenales u ováricos

Gn-RH: hormona liberadora de gonadotropinas; SNC: sistema nervioso central.

crecimiento y del desarrollo, mientras que, en las niñas, hasta el 30% pueden deberse a cromosopatías, como el síndrome de Turner (cuadro 16-14). Entre otras causas que deben descartarse, aunque afortunadamente no sean muy frecuentes, destacan la insuficiencia hipotálamo-hipofisaria (hipogonadismos hipogonadotropos con afección de varias hormonas hipofisarias), que forma parte de un cuadro de panhipopituitarismo (v. Enfermedades del sistema hipotálamo-hipofisario, anteriormente) o los fallos gonadales primarios y la resistencia hereditaria a los andrógenos (hipogonadismos hipergonadotropos).

En el retraso constitucional de la pubertad, suele ser suficiente realizar un control periódico, a menos que exista una inadaptación psicológica a esta

CUADRO 16-14**CLASIFICACIÓN DE LA PUBERTAD RETRASADA****HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO***Transitorio*

Retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo
Anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso en niñas
Secundario a enfermedades crónicas: celiacía, diabetes

Permanente

Lesiones hipotalámicas
Déficit aislado de gonadotropinas: idiopático (esporádico, familiar), asociado a anosmia (síndrome de Kallmann)
Déficit de gonadotropinas y de GH-RH: hipopituitarismo genético, displasia septoóptica
Tumores, quistes, traumatismos
Asociado a síndromes específicos: Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl
Lesiones hipofisarias:
Panhipopituitarismo congénito
Panhipopituitarismo adquirido: tumores supraselares o hipofisarios, radioterapia, traumatismos

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO*Congénito*

Fenotipo femenino:
Síndrome de Turner
Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer)
Disgenesia ovárica XX
Fenotipo masculino:
Anorquia
Síndrome de Klinefelter
Aplasia de células germinales
Aplasia de células de Leydig (eunuco fértil)
Bloqueos enzimáticos de la síntesis de testosterona

Adquirido

Castración quirúrgica o traumática
Orquitis bilateral
Secundario a radioterapia o quimioterapia
Autoinmunitario

situación clínica. En tal caso, se administrarán tandas cortas de enantato de testosterona *depot* a partir de los 14 años (50 mg/mes i.m.) en el sexo masculino o etinilestradiol a partir de los 13 años (2,5-4 µg/día p.o.) o estrógenos conjugados (0,3 mg/día p.o.) en el femenino.

PATOLOGÍA MAMARIA DE TIPO ENDOCRINO

Ginecomastia

Es el aumento del tamaño de la glándula mamaria en el varón, de naturaleza benigna, a base de tejido glandular. Este aumento no llega a ser aparente hasta que alcanza 2 cm o más. En general, es bilateral, aunque puede presentarse de forma unilateral, en ocasiones, previamente al desarrollo contralateral. Es un trastorno frecuente, cuya prevalencia varía en función de la población estudiada, de la edad y de la enfermedad de base. En el cuadro 16-15 se exponen sus causas.

Respecto al **tratamiento**, la *ginecomastia puberal* regresa espontáneamente en la mayoría de los casos antes de 2 años, por lo que no suele requerir tratamiento. En menos del 10% de los casos persiste más de 3 años. La eficacia del tratamiento farmacológico (danazol, tamoxifeno, clomifeno, andrógenos y testolactona) no está contrastada. La resección quirúrgica está indicada si el proceso genera problemas psicológicos de consideración, si persiste tras el período anteriormente mencionado o si alcanza un gran tamaño.

En cuanto a las *ginecomastias patológicas*, la actitud primordial se centra en la identificación de su causa. Si la ginecomastia se debe a un fármaco, su supresión se acompaña de la regresión de la lesión. Como profilaxis, en el caso de la terapia estrogénica en el cáncer de próstata, la irradiación de las mamas se ha demostrado eficaz para evitar la posterior aparición de ginecomastia.

Galactorrea

Es la secreción láctea de la glándula mamaria en condiciones no fisiológicas, es decir, fuera del período puerperal. En ausencia de lactancia, la galactorrea se define cuando la secreción persiste más de 6 meses después del parto. Puede evidenciarse de forma espontánea o bien sólo tras maniobras de expresión. En el cuadro 16-16 se especifican sus causas.

El **tratamiento** depende de la causa. La corrección del hipotiroidismo se acompaña de la desaparición de la galactorrea, incluso en casos con concentraciones de PRL normales o discretamente elevadas. Lo mismo ocurre con el trasplante renal en el caso de la insuficiencia renal crónica. La supresión o disminución de la dosis de los fármacos causantes de hiperprolactinemia puede ser eficaz. En los casos en que no es posible retirar la medicación, la terapia coadyuvante con bromocriptina u otros agonistas dopaminérgicos (cabergolina) puede ser efectiva en la reducción o supresión de la galactorrea. El tratamiento de los prolactinomas se describe detalladamente en el apartado Enfermedades del sistema hipotálamo-hipofisario, anteriormente. El tratamiento con bromocriptina puede, asimismo, ser efectivo en la galactorrea idiopática, aun en los casos con valores de PRL normales.

CUADRO 16-15**CAUSAS DE GINECOMASTIA****FISIOLÓGICAS**

Ginecomastia neonatal
 Ginecomastia puberal
 Ginecomastia senil

POR DÉFICIT DE LA PRODUCCIÓN O LA ACCIÓN DE LA TESTOSTERONA*Congénitas*

Anorquia congénita
 Síndrome de Klinefelter
 Síndrome de resistencia a los andrógenos
 Atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy)
 Déficit de la síntesis de testosterona

Adquiridas

Orquitis vírica
 Traumatismo, castración, radioterapia
 Enfermedades neoplásicas
 Enfermedades granulomatosas, lepra
 Insuficiencia renal
 Paraplejía, distrofia muscular

POR AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN O CONVERSIÓN DE ESTRÓGENOS

Tumores testiculares
 Carcinoma pulmonar, hepático, renal, gástrico
 Coriocarcinoma
 Hermafroditismo verdadero
 Algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita
 Carcinoma suprarrenal feminizante
 Hepatopatía crónica
 Desnutrición, renutrición
 Tirotoxicosis
 Síndrome de exceso de aromatasa (AEXS)
 Fármacos

OTRAS CAUSAS

Enfermedades pulmonares y pleurales
 Después de toracoplastia y toracotomía
 Hemodiálisis
 Idiopática

SÍNDROME CARCINOIDE

Es secundario a la hipersecreción de diversas sustancias humorales, principalmente serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) por el *tumor carcinoide*.

Cuadro clínico

Consiste en la presencia de un tumor con frecuencia situado en el tubo digestivo, habitualmente en el intestino delgado o apéndice, que suele cursar con grandes metástasis hepáticas y un conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de la hipersecreción humoral. También puede ser de localización

CUADRO 16-16**CAUSAS DE GALACTORREA****POR DEFECTO EN LA INHIBICIÓN HIPOTALÁMICA DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA**

Por afección hipotalámica:

- Tumores
- Histiocitosis X, sarcoidosis
- Irradiación, meningitis, encefalitis, hidrocefalia, isquemia

Por afección del tallo hipofisario:

- Sección del tallo (traumática, quirúrgica)
- Compresión tumoral

Por fármacos con efecto antidopaminérgico

POR AUMENTO DE LOS FACTORES LIBERADORES DE PROLACTINA

- Hipotiroidismo primario
- Enfermedad de Addison
- Enfermedad de Cushing

POR TUMORES PRODUCTORES DE PROLACTINA

Hipofisarios:

- Prolactinomas
- Otros tumores hipofisarios

Producción ectópica de prolactina o lactógeno placentario:

- Carcinoma broncogénico
- Hipernefroma
- Mola hidatiforme y coriocarcinoma

POR CAUSAS LOCALES

- Estimulación mecánica repetida
- Traumatismos o cirugía torácicos
- Infecciones locales: mastitis, herpes zóster
- Acupuntura, *piercing*

IDIOPÁTICA

- Tras gestación
- Tras anovulatorios
- Del recién nacido

OTRAS

- Síndrome de la silla turca vacía
- Insuficiencia renal crónica
- Cirrosis hepática
- Síndrome del ovario poliquístico
- Carcinoma suprarrenal feminizante
- Hipertiroidismo
- Lesión medular
- Porfiria aguda intermitente

pulmonar. El enrojecimiento cutáneo agudo constituye el síntoma más llamativo. Se inicia por un acceso congestivo o *flush* (similar al de las sofocaciones climatéricas), que se traduce por rubor en el rostro, el cuello y la parte superior del tórax. Se trata de una amplia mancha eritematosa, homogénea y con bordes netos. Asimismo, pueden presentarse «oleadas congestivas». En el curso del acceso congestivo, que dura entre algunos minutos y 1 h, el

paciente puede experimentar una sensación de calor, edemas palpebrales e hipersecreción sudorípara, lacrimonasal y salival. Entre otros datos clínicos, cabe mencionar el hiperperistaltismo intestinal, la bronquioloconstricción con crisis asmáticas, valvulopatías, principalmente derechas, y hepatomegalia nodular.

Ante un paciente con un cuadro clínico compatible, el dato bioquímico de mayor valor para su identificación es la determinación del metabolito de la 5-HT, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA) en la orina de 24 h, cuya eliminación normal no rebasa los 9 mg/día. Cuando dicha cantidad supera los 25 mg/día, es casi diagnóstica de síndrome carcinoide. La TC y la RM siguen siendo las técnicas más utilizadas en el diagnóstico de localización. En caso necesario, la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótido (*octreoscan*) permite visualizar la tumoración, con un rendimiento mayor al fusionarla con la TC (SPECT). Más recientemente, la PET con ^{68}Ga -DOTATATE, junto con TC (^{68}Ga -DOTATATE PET-TC), ha demostrado mayor sensibilidad. En los carcinoides bronquiales es característico hallar un aumento de eliminación urinaria de 5-hidroxitriptófano.

Tratamiento

El tratamiento de estos tumores, cuando no han producido metástasis, es la extirpación quirúrgica. Sin embargo, en la práctica, la resección quirúrgica curativa suele ser imposible, debido a que la mayoría de los tumores carcinoides ya han metastatizado en el momento del diagnóstico.

Las manifestaciones hiperserotonínicas mejoran con octreótido, lanreótido o pasireótido. El etiprato de telotristat, un inhibidor de la síntesis de la serotonina, se ha aceptado para el tratamiento de la diarrea en combinación con los análogos de somatostatina cuando la respuesta es incompleta. Las metástasis del hígado se pueden reducir con la embolización de la arteria hepática y posterior administración de 5-fluorouracilo. Una alternativa la constituye la administración de radiofármacos (análogos de la somatostatina unidos a radionúclidos).

TUMORES ENDOCRINOS MÚLTIPLES DE BASE HEREDOFAMILIAR

Aunque no extraordinariamente frecuentes, deben ser conocidos por las implicaciones que supone su diagnóstico. En la actualidad se conocen tres tipos fundamentales: a) hiperplasia de paratiroides asociada a adenoma de islotes pancreáticos y a adenoma o hiperplasia de hipófisis (neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 o síndrome de Wermer o MEN-1); b) carcinoma medular de la glándula tiroidea asociado a feocromocitoma y a hiperplasia de paratiroides (neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, síndrome de Sipple, MEN-2 o MEN-2A), ligado a mutaciones del protooncogén *RET* situado en el cromosoma 10, y c) carcinoma medular de tiroides asociado a feocromocitoma y a neuromas mucosos múltiples (neoplasia endocrina múltiple de tipo 3, MEN-3 o MEN-2B) (tabla 16-12).

Al objeto de conseguir una mayor eficacia terapéutica, es fundamental realizar un seguimiento cuidadoso en familiares de un paciente diagnosticado de neoplasia endocrina múltiple (tabla 16-13).

TABLA 16-12

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ENDOCRINOS MÚLTIPLES DE BASE HEREDOFAMILIAR

Denominación	Glándula afectada	Sintomatología
MEN-1	Paratiroides Páncreas Hipófisis	Hiperparatiroidismo Gastrinoma Insulinoma Tumores no funcionantes VIP-oma Glucagonoma Somastotinoma Prolactinoma Macroadenoma Adenoma no funcional Otros tumores: Endocrinos: corteza suprarrenal, carcinoide bronquial y tímico No endocrinos: lipoma, angiofibroma, colagenoma
MEN-2A	Tiroides Médula suprarrenal Paratiroides	Carcinoma medular Feocromocitoma Hiperparatiroidismo primario
MEN-2B o MEN-3	Tiroides Médula suprarrenal	Carcinoma medular Feocromocitoma Neuromas Displasias: hábito marfanoide, aracnodactilia, hiperlaxitud articular
MEN-4	Paratiroides Hipófisis Estómago y duodeno Páncreas	Hiperparatiroidismo Adenomas Tumores neuroendocrinos Tumores neuroendocrinos

MEN: neoplasia endocrina múltiple.

SÍNDROMES PLURIGLANDULARES DE NATURALEZA AUTOINMUNITARIA

Estos síndromes agrupan síntomas clínicos caracterizados por el deterioro funcional de al menos dos glándulas endocrinas por pérdida de la tolerancia inmune. Con frecuencia asocian otras manifestaciones no endocrinas de origen autoinmunitario. Su clasificación y manifestaciones clínicas quedan expuestas en la tabla 16-14. Se caracterizan: 1) por una presentación insidiosa y secuencial en el tiempo de los fallos glandulares y de las alteraciones no endocrinas asociadas; 2) por la presencia de autoanticuerpos circulantes, y 3) por la infiltración linfocitaria de los tejidos u órganos afectados. Su tratamiento es sustitutivo.

ENDOCRINOPATÍAS PARANEOPLÁSICAS

Se trata de unos síndromes clínicos específicos originados por la capacidad, por parte de algunos tumores endocrinos, de secretar sustancias biológicamente activas (hormonas, péptidos, aminas o citocinas).

En la práctica clínica, las endocrinopatías paraneoplásicas más frecuentes son el **síndrome de secreción ectópica de ACTH** (cáncer de pulmón

TABLA 16-13

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES. SEGUIMIENTO EN PORTADORES

Recomendaciones	MEN-1	MEN-2A	MEN-2B
Período de estudio (años de edad)	5-80	5-50	En el primer año de vida
Frecuencia (cada <i>n</i> años)	1-3	1	1
Estudio bioquímico anual	Calcemia/PTH Gastrina, glucemia/ insulina, cromogranina A/PP/glucaGón/VIP Prolactina, IGF-I	Calcitonina basal y/o postestímulo CEA Metanefrinas/normetanefrinas en plasma/orina de 24 h Calcemia/PTH sólo en mutaciones susceptibles	Igual a la MEN-2A
Estudio radiológico	RM pancreática anual/ ecografía endoscópica RM hipofisaria cada 3 años RM cervicotorácica cada 1-2 años	Ecografía tiroidea anual	Ecografía tiroidea anual

IGF-I: *insulin growth factor I*; MEN: neoplasia endocrina múltiple; PP: polipéptido pancreático; PTH: parathormona; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Adaptado de Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. *Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)*. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;54:290-301. Walls SA, Sl, Dralle H, Eisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. *Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma*. *Thyroid* 2015;25:567-610.

TABLA 16-14

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES PLURIGLANDULARES AUTOINMUNITARIOS

Hallazgo	SPA-1	SPA-2	IPEX
Componentes principales	Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Dermatitis mucocutánea	Enfermedad de Addison Diabetes de tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	Enteropatía autoinmunitaria Diabetes de tipo 1 neonatal Eccema
Prevalencia	Poco frecuente	Frecuente	Muy infrecuente
Frecuencia de diabetes	20%	50%	> 60%
Gen y herencia	<i>AIRE</i> , monogénica, autosómica recesiva y dominante	Poligénica	<i>FOXP3</i> , ligada al cromosoma X
Fenotipo inmunológico	Anticuerpos contra interferón ω y α	Anticuerpos organoespecíficos	Linfocitosis, eosinofilia, aumento de citocinas y de IgE
Otras manifestaciones clínicas	Distrofia ungüeal, hipoplasia del esmalte, queratitis, retinitis, malabsorción, hepatitis, pancreatitis, nefritis, neumonitis, alopecia, vitiligo, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes de tipo 1, ooforitis	Gastritis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, alopecia, vitiligo, ooforitis	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia y linfadenopatías

AIRE: regulador autoinmunitario; *FOXP3*: *forkhead box P3*; IPEX: síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; SPA-1: síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1; SPA-2: síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2.

de células pequeñas y carcinoide bronquial), el **síndrome de secreción inapropiada de ADH** (cáncer de pulmón de células pequeñas), el síndrome de **secreción inapropiada de otras hormonas hipofisarias** por tumores no hipotálamo-hipofisarios (tumores testiculares, de células de islote pancreático, carcinomas escamosos de células pequeñas y broncoalveolares de pulmón), la **hipercalcemia** asociada a neoplasias malignas (no secundaria a fenómenos osteolíticos, en particular por carcinomas escamosos) y la **hipoglucemia** (asociada a neoplasias no endocrinas de origen mesenquimal).

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta