

SAM · MEDICINA INTERNA

3

Endocrinología

6 artículos

I TIROIDES

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Fisiología de la tiroides

BIOSINTESIS Y ALMACENAMIENTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El yodo inorgánico se concentra en forma activa en las células epiteliales de la tiroides hasta un nivel aproximado 30 veces mayor que su concentración en plasma. Esta etapa puede bloquearse competitivamente por iones inorgánicos, como tiocianato y perclorato, lo que explica la acción antitiroidea de estos compuestos.¹

A los pocos minutos de entrar a la tiroides, el yodo inorgánico se oxida a la forma orgánica a través de una reacción dependiente de peroxidasa. Esta oxidación es difícil de distinguir de la siguiente reacción, en la cual el yodo orgánico se incorpora en los residuos de tirosina dentro de la tiroglobulina, una gran molécula glucoproteica. La monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT) resultantes se aproximan y acoplan a través de una unión éter para formar tiroxina (también llamada tetayodotironina, o T_4) y triyodotironina (T_3), principales hormonas tiroideas. Al parecer, sólo las tirosinas yodadas se acoplan, porque no se encuentra tiroxina no yodada dentro de la glándula tiroides. Tanto el acoplamiento como la reacción de incorporación de yodo requieren condiciones oxidativas, en ambas participa la misma peroxidasa y ambas se inhiben por derivados de tiourea.

La tiroides es única entre las glándulas endócrinas por su gran capacidad de almacenamiento y su liberación relativamente lenta de hormonas: en condiciones normales la glándula contiene cerca de 8,000 µg de yodo, reserva suficiente por lo menos para 100 días. La T_4 y la T_3 se almacenan sobre todo en el coloide de la luz de la glándula tiroides, como parte de la tiroglobulina. La tiroides también contiene una cantidad mucho menor de otra yodoproteína, la tiralbúmina, que es muy similar a la albúmina. Esta sustancia aumenta en muchos estados de hiperfunción tiroidea y en algunas neoplasias.

Proteólisis y liberación hormonal

La liberación hormonal por la glándula tiroides implica la reentrada de la tiroglobulina por endocitosis, desde el coloide hasta las porciones apicales de las células foliculares de la tiroides. Las gotitas fagocitadas se fusionan con los lisosomas y se hidrolizan, liberando T_4 y T_3 a la circulación. La hidrólisis de tiroglobulina también produce algunas yodotirosinas dentro de las células foliculares; estos

compuestos son desyodinados a través de una reacción catalizada por la desyodinasas de yodotirosina, con realmacenamiento del yodo en un reservorio intracelular de donde se puede incorporar como hormona. El reservorio intracelular es una fuente importante de yodo; en pacientes con deficiencia de desyodinasas de yodotirosina se desarrolla hipotiroidismo y bocio. La etapa proteolítica es estimulada por la hormona estimulante del tiroides (también conocida como tirotropina, o TSH) e inhibida por el yodo; es probable que esta acción del yodo sea su principal efecto tiroideo. La etapa proteolítica también es bloqueada por el litio, pero quizá en un sitio diferente al de la inhibición por yodo. En algunas ocasiones los efectos antitiroideos del yodo y el litio son aditivos.

Las hormonas tiroideas circulantes activas son T_4 y T_3 . La T_3 circulante se produce en la tiroides por acoplamiento de monoyodotirosina y diyodotirosina y a partir de la monodesyodinación de T_4 . Este último proceso también opera en los tejidos para producir T_3 adicional. Cerca del 15 al 20 por ciento de la T_3 circulante proviene de la secreción tiroidea, mientras que el resto se forma en la periferia. Sin embargo, tanto en el hipertiroidismo como en el hipotiroidismo, una fracción mucho mayor de T_3 circulante deriva de la tiroides.

Se producen aproximadamente 30 μg de T_3 al día por desyodinación periférica de T_4 . Este proceso es importante en la regulación global [ver figura 2]. Existen dos desyodinasas. La tipo I se encuentra en el hígado y riñón, y actúa sobre la T_4 circulante para producir T_3 para los tejidos periféricos. Puede ocurrir hipotiroidismo como resultado de una menor actividad de desyodinasas tipo I inducida por deficiencia de selenio, uno de sus componentes. La desyodinasas tipo II se encuentra sobre todo en la hipófisis, el cerebro y la placenta. Es responsable de la monodesyodinación de T_4 en el cerebro, y la T_3 resultante tiene efectos reguladores directos sobre la síntesis de TSH (ver adelante).² La monodesyodinación puede remover el yodo en la posición 5, produciendo T_3 , o el yodo de la posición 3, formando el compuesto denominado triyodotironina inversa (rT_3). La T_3 es la principal hormona con actividad biológica, mientras que la rT_3 es inactiva. El nivel de rT_3 no se cuantifica en el ensayo plasmático. En diversas circunstancias: embarazo, cirrosis, uremia, desnutrición, enfermedades agudas y crónicas, estados tensionales y tratamiento esteroideo, los niveles de T_3 disminuyen y los de rT_3 se elevan. Estos cambios son el resultado, por lo menos en parte, de una producción menor de T_3 y de disminución en la depuración de rT_3 . Aunque se desconoce la importancia biológica de estos cambios, su importancia clínica es innegable. En las situaciones antes mencionadas y sin duda en otras aún no identificadas, los niveles bajos de T_3 no pueden considerarse como evidencias de hipotiroidismo si los niveles de T_4 y TSH son normales [ver adelante, Pruebas de función tiroidea].

Figura 2
Monodesyodinación de T_4

METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas circulantes se encuentran unidas a 3 proteínas plasmáticas. Cerca del 75 por ciento de T_4 y el 70 por ciento de T_3 están unidas a la globulina fijadora de tiroxina (TGB, por sus siglas en inglés, n. el t.), una glicoproteína de 54 kilodalton (kd) que se encuentra normalmente en concentración de 2 mg/dl. Las dos hormonas están unidas en pequeñas cantidades a la albúmina y a la prealbúmina fijadora de tiroxina. La distribución entre la porción unida a las proteínas y la T_4 libre se inclina a favor de la porción fija, pues solamente el 0.03 por ciento se encuentra en forma de T_4 libre. A una concentración promedio de T_4 total de 6 $\mu\text{g/dl}$, el valor absoluto de T_4 libre es de 2 ng/dl. La T_3 también se une a la TBG, pero la afinidad es menor, con un porcentaje de T_3 libre de 0.30.¹

REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA

Existen dos factores principales que influyen en la regulación de la tiroides, la TSH desde la hipófisis anterior³ y los niveles intratiroides de yodo. La TSH es una glucoproteína que se une a un receptor en la membrana lípida de las unidades G acopladas a proteínas.⁴ Al igual que otros receptores, el de TSH tiene una región extracelular, un dominio transmembrana de siete segmentos y una región intracelular que funciona como una adenil ciclasa, esto es, estimula la formación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Este segundo mensajero estimula todos los pasos en el metabolismo del yodo y la hormonogénesis.

La secreción de TSH está regulada por dos factores principales. El principal es el nivel de hormonas tiroideas circulantes. A mayores niveles de hormonas tiroideas circulantes, menor liberación de TSH por la hipófisis, mientras que los niveles bajos estimulan su liberación. La inhibición de la liberación de TSH es controlada por una disminución en la transcripción del ARN mensajero (ARNm).⁵ La concentración intracelular de T_3 en la hipófisis parece ser el regulador específico de la síntesis de TSH. Este nivel está determinado por los valores séricos de T_3 y por la cantidad de T_3 producida en las células a partir de la desyodinación de T_4 .

El segundo mecanismo de control en la producción de TSH es la presencia de un agente hipotalámico neurohormonal, la hormona liberadora de tirotropina (TRH). Se trata de un tripéptido que modula la síntesis y liberación de TSH, alterando sobre todo el punto fijo de retroalimentación negativa de la T_3 y estimulando la transcripción del ARNm de TSH. La TRH actúa a través de los receptores de la superficie celular, pero se desconoce el segundo mensajero.⁶ A su vez, el efecto estimulante de la TRH sobre la TSH puede ser compensado por factores inhibidores como dopamina, somatostatina y glucocorticoides. La secreción de TRH es estimulada por noradrenalina y serotonina, y es inhibida por dopamina y por T_3 . La T_3 inhibe la producción de TRH por supresión del gen del ARNm de TRH.

En la secreción tiroidea también influyen los niveles de los depósitos de yodo intratiroideo, que probablemente modulan el efecto estimulador de la TSH.¹

MECANISMOS DE ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Múltiples tejidos del organismo, incluyendo el hígado, el corazón, el riñón y el cerebro, contienen nucleoproteínas no histonas que fijan T_3 con una afección por lo menos 10 veces mayor que para T_4 . El análisis molecular de estos receptores de hormonas tiroideas muestra que son parte de una superfamilia de proteínas receptoras que, en diversas formas, fijan esteroides sexuales, vitamina D, ácido retinoico y T_3 . Los miembros de esta superfamilia muestran similitud estructural notable entre sí y con los proto-oncogenes *c-erb-A*, que también fijan T_3 con una alta especificidad y afinidad.

Los receptores de la hormona tiroidea existen en por lo menos cuatro isoformas: TR α -1, TR α -2, TR β -1 y TR β -2.⁷ Cada proteína receptora tiene un sitio de unión para el ADN y un sitio distinto para la unión de la hormona ligando. El dominio para la unión del ADN incluye dos proyecciones de zinc (estructuras en asa características que contienen ión zinc) cuya secuencia de aminoácidos está rigurosamente conservada. Otras secuencias en el receptor son las responsables de la traslocación de la proteína receptora hacia el núcleo, para su dimerización a la forma activa y para un efecto de transactivación. Cuando está unida a la hormona, el receptor estimula la transcripción del gen y la síntesis subsecuente de proteína, produciendo así el efecto fisiológico. El receptor de T_3 es único entre los miembros de la superfamilia porque permanece unido a la cromatina, incluso en ausencia de la hormona ligando. En esta situación (i.e., cuando el receptor no está unido a T_3), se inhibe la transcripción del gen. Por lo tanto, es posible que la hormona tiroidea y su receptor actúen por regulación positiva y negativa de uno o más genes. El incremento en el ARNm específico producido por la hormona tiroidea puede combinarse con un aumento en la estimulación de la síntesis de ARNm por otros factores. Las relaciones entre estos mecanismos y los efectos de la hormona tiroidea como calorigénesis, crecimiento y diferenciación deben aclararse más.⁸⁻¹⁰

Pruebas de función tiroidea

Los dos objetivos principales de las pruebas de función tiroidea son determinar la cantidad de hormona tiroidea circulante y explicar los resultados obtenidos en la exploración física de la glándula [ver tabla 1].

Tabla 1 Comparación de las pruebas de función tiroidea

<i>Prueba</i>	<i>Objetivo de la determinación</i>	<i>Técnica</i>	<i>Observaciones</i>
T ₄ total en sueros	Niveles de T ₄	Unión competitiva a proteínas Radioinmunoensayo	Detecta >90% de los casos de hipotiroidismo Afectado por fluctuaciones en los niveles de TBG y puede ser falsamente alta o baja La FT₄ sólo constituye una fracción del nivel de T₄
Captación de T ₃ por resina (RT ₃ U)	Evaluación de T ₄ libre	Fijación de T ₃ marcada a la resina contra el suero del paciente	Define si las alteraciones en la T ₄ son de origen tiroideo o por las alteraciones en las proteínas fijadoras de tiroxina
Porcentaje de T ₄ libre (%FT ₄)	Evaluación de T ₄ libre	Diálisis de equilibrio	Mide directamente los niveles de T₄ libre, independientemente de la TBG Difícil desde el punto de vista técnico
T ₃ en suero	Niveles de T ₃	Radioinmunoensayo	Se utiliza para detectar hipertiroidismo Pueden existir valores engañosamente bajos en la cirrosis hepática, uremia o desnutrición (i.e., un valor bajo no siempre indica la existencia del hipertiroidismo) No debe confundirse con la RT₃U

Captación del yodo radioactivo (RAIU)	Valorar la magnitud de la función tiroidea	Medición del porcentaje captado del yodo marcado en un tiempo determinado	Deben establecerse los límites normales en cada grupo de la población Existe la dificultad de distinguir entre valores bajos cuando la ingestión de yodo es alta El hipertiroidismo no siempre produce un aumento en la captación del yodo
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	Niveles séricos de TSH como indicador de la función glandular	Radioinmunoensayo Ensayo Inmunorradiométrico Ensayo quimioluminiscente	Es la prueba más sensible para hipotiroidismo primario (i.e., los niveles de TSH aumentan antes de que disminuyan los de T_4) La prueba convencional no es segura con los niveles bajos de TSH; la prueba inmunorradiométrica sensible mejora la detección de niveles bajos
Gamagrama Tiroideo	Estado funcional de un bocio nodular	Centellografía con radio isótopos	A menudo no se requiere en otro tipo de enfermedades tiroideas
Ultrasonido	Característica de nódulos únicos	Ultrasonido	Permite diferenciar entre nódulos quísticos y sólidos en el 90% de los casos
Anticuerpos séricos	Diagnóstico diferencial entre bocio nodular y tiroiditis	Hemaglutinación Fijación del complemento Anticuerpos antimicrosomales	Títulos altos indican tiroiditis de Hashimoto
Anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides	Detección de enfermedad tiroidea autoinmune		
Anticuerpo estimulante de la tiroides (AcET)	Diagnóstico de enfermedad de Graves	Medición de la activación de la adenilciclasa de células tiroideas	Útiles en casos complejos de hipertiroidismo y embarazo

Inhibidor de la unión de TSH (IUT)	Determinar la etiología del bocio o del hipotiroidismo	Medición del desplazamiento de TSH de las células tiroideas	Diversos anticuerpos pueden ser estimuladores o inhibidores
------------------------------------	--	---	---

PRUEBAS PARA DEFINIR EL ESTADO FUNCIONAL

T₄ total en suero

Los niveles de T₄ total en suero, medidos por unión competitiva a proteínas o mediante radioinmunoanálisis (RIA), reflejan con fidelidad el estado funcional de la glándula. Los niveles de T₄ se encuentran elevados en cerca del 90 por ciento de los pacientes con hipertiroidismo y bajos en alrededor del 85 por ciento de los hipotiroideos. Esta sensibilidad debería hacer que la determinación de T₄ fuera una excelente prueba para detectar hipertiroidismo. Por desgracia, la especificidad del valor de T₄ total en suero es mucho menor. Muchas situaciones elevan el nivel de proteínas fijadoras de tiroxina, sobre todo el nivel de globulina transportadora de tiroxina, que es la principal proteína transportadora de tiroxina, con lo que se elevan los niveles de T₄ en suero [*ver tabla 2*].¹¹ Además, otras muchas situaciones, además del hipertiroidismo, elevan los niveles de T₄ sin alterar el nivel de globulina fijadora de tiroxina; entre ellas se incluye el aumento en la fijación de T₄ a la albúmina, enfermedades agudas no tiroideas y algunos efectos farmacológicos. Pueden realizarse pruebas funcionales adicionales para esclarecer estos cambios en las cifras de T₄. A causa de que la mayoría de las alteraciones de la T₄ total no afectan los niveles de T₄ libre, o no unida (FT₄, por sus siglas en inglés, n. del t.), a menudo resulta de utilidad la medición de este valor, el cual se puede realizar en dos formas: captación de T₃ por resinas (RT₃U, por sus siglas en inglés, n. del t.) y medición directa. La RT₃U o alguna de sus modificaciones son mucho más accesibles que la técnica de medición directa.

Tabla 2 Factores que afectan los niveles sanguíneos la globulina transportadora de tiroxina (TBG)

<i>Factor</i>	<i>Efecto sobre la TBG</i>
Embarazo	
Anticonceptivos orales	
Estrógenos	
Hepatitis infecciosa aguda	
Alteraciones genéticas	o —
Andrógenos	—
Síndrome nefrótico	—
Hipoproteinemia	—
Acromegalia	—

Captación de T_3 por resinas e índice de T_4 libre

La captación de T_3 por resinas (RT_3U) depende de la unión de T_3 marcada a la TBG y a una resina artificial mezclada con el suero del paciente. El grado de unión de T_3 por la resina es inversamente proporcional al número de sitios no ocupados por T_4 en la sangre del enfermo. Esta prueba se utiliza de preferencia para detectar aquellas alteraciones en los niveles sanguíneos de T_4 que no se deben a

enfermedad tiroidea. El índice de T_4 libre (FTI, por sus siglas en inglés, n. del t.) se obtiene al multiplicar la concentración de T_4 en el suero por el valor de RT_3U , y es un buen indicador para interpretar aquellos valores anormales de T_4 producidos por aumento o disminución en los niveles de TBG. Si se han elevado los valores de T_4 , la captación por la resina será baja, en cuyo caso el FTI se encontrará dentro de los límites normales (1.3 a 5.1 unidades), lo que indica que el valor de FT_4 es normal. Por el contrario, un nivel bajo de TBG producirá disminución en el nivel de T_4 total, lo que aumentará la captación por resina. Una vez más, el producto del valor de T_4 , y de RT_3U dará un FTI dentro de límites normales.

Este fenómeno destaca todos los esfuerzos indirectos para determinar el nivel de FT_4 . En cada caso, una alteración en el valor de T_4 producido por un cambio en la fijación producirá una alteración recíproca de la captación por resina. El producto de los dos es un valor de FTI normal, indicativo de que el valor de FT_4 también es normal. Sin embargo, la elevación en la producción de hormonas tiroideas producirá un aumento en el número de sitios de unión de T_4 ocupados y al mismo tiempo un aumento en la RT_3U ; en estos casos el producto de los dos valores indicará que el valor de FT_4 se encuentra elevado. Debido a que las alteraciones en la TBG son frecuentes y requieren la captación de T_3 por resina para su esclarecimiento, muchos laboratorios realizan ambas pruebas en forma rutinaria, entregando el resultado como FTI.¹²

T_4 libre

Para la cuantificación directa de T_4 libre, el porcentaje de T_4 libre (% FT_4) se determina con la técnica de diálisis de equilibrio y después se multiplica por el valor previamente determinado de T_4 :

$$\% FT_4 \times T_4 = FT_4$$

La medición directa es especialmente útil para confirmar el diagnóstico en pacientes hipertiroides con niveles de TBG bajos, por ejemplo por desnutrición. En estos individuos la T_4 parece normal, pero la T_4 libre es alta. La medición directa de la fracción FT_4 es muy difícil, en especial en condiciones como el síndrome del enfermo eutiroides, en el que sería muy valiosa.¹³ Por fortuna, las pruebas sensibles de TSH obvian la necesidad de medir la FT_4 de modo directo.

T_3 sérica y T_3 inversa

La glándula tiroides libera menos del 25 por ciento de la T_3 circulante; el resto se produce en forma periférica por la monodesyodinación de T_4 . Los ensayos específicos y sensibles para T_3 son útiles para confirmar o descartar hipertiroidismo en vista de que los niveles de T_3 aumentan antes que los de T_4 . En

algunos casos la T_3 es la única hormona que se produce en exceso. Debe tenerse cuidado al valorar pacientes con tirotoxicosis aguda que pueden tener valores elevados de T_4 y T_4 libre, aunque tengan valores normales de T_3 [*ver adelante*, Hipertiroidismo, Pruebas de laboratorio en el diagnóstico del hipertiroidismo].

El nivel de T_3 puede interpretarse en forma errónea por lo menos en dos circunstancias. En primer lugar, puede estar disminuido en pacientes eutiroideos con cirrosis, uremia, desnutrición y otros trastornos en los que la conversión de T_4 a T_3 está disminuida. En segundo lugar, el nivel de T_3 en suero solamente se encuentra disminuido en cerca del 50 por ciento de los pacientes hipotiroideos. Esto es resultado de la tendencia de los individuos hipotiroideos a producir relativamente más T_3 que T_4 a medida que la glándula es insuficiente.

Aunque todavía no sea un recurso ampliamente disponible, la medición de rT_3 puede esclarecer algunos problemas clínicos. Cuando los niveles de rT_3 , T_3 y T_4 están elevados, se puede suponer que existe sobreproducción hormonal. Un individuo con T_4 normal, T_3 baja y rT_3 elevada, se cataloga como eutiroideo enfermo [*ver adelante*, Síndrome del eutiroideo enfermo].¹

Al indicar las pruebas de función tiroidea es muy importante distinguir el análisis de T_3 de la medición de la captación de T_3 por resina (RT_3U), ya que ambas pruebas se refieren como T_3 , pero son diferentes

Captación de yodo radiactivo

La captación de yodo radiactivo (RAIU, por sus siglas en inglés, n. del t.) mide el porcentaje del yodo radioactivo, utilizado como trazador, que entra en la glándula tiroides en un periodo determinado. Las glándulas hiperactivas muestran mayor avidez por el yodo, mientras que las glándulas hipoactivas muestran menor avidez por el isótopo. Sin embargo, muchas limitaciones han reducido la utilidad de la prueba, por lo que en la actualidad se realiza con menos frecuencia. Por ejemplo, el uso generalizado de yodo en la preservación de alimentos ha producido un aumento en la ingestión habitual de yodo en los Estados Unidos, disminuyendo de esta manera el porcentaje de captación del yodo marcado. Las cifras normales deben establecerse en cada población y en la actualidad son de cinco a 25 por ciento a las 24 horas. Esta disminución en la captación es significativa, pues en la actualidad es mucho más difícil distinguir entre enfermos con valores bajos e individuos sanos con valores en límites normales bajos. Por otra parte, puede existir hipertiroidismo con niveles de captación de yodo radiactivo normales o mínimamente elevados.

Tiroglobulina sérica

Los niveles de tiroglobulina sérica se miden por radioinmunoensayo y hay valores detectables en el 75 por ciento de la población general. Los límites normales oscilan de 0 a 30 ng/ml, con un promedio de 10

ng/ml; los hombres tienen valores ligeramente menores que las mujeres.¹⁴ Los niveles de tiroglobulina están elevados en pacientes con hipertiroidismo o tiroiditis y en muchos enfermos con cáncer tiroideo. En el hipertiroidismo esta elevación se relaciona con un aumento en los niveles de T_3 y T_4 . Sin embargo, en pacientes con tiroiditis existe una disociación, ya que los niveles de T_3 y T_4 suelen encontrarse en límites normales. La utilidad principal del ensayo de tiroglobulina es vigilar la eficacia del tratamiento del cáncer metastásico de tiroides [*ver adelante*, Nódulos, bocio nodular y cáncer de tiroides].

Hormona estimulante del tiroides

La hormona estimulante del tiroides es liberada por la hipófisis y puede ser medida por radioinmunoensayo. Los niveles séricos de TSH casi siempre están elevados en sujetos con hipotiroidismo primario [*ver adelante*, Hipotiroidismo y mixedema]. Una cifra elevada de TSH es la prueba más sensible para detectar hipotiroidismo: el eje hipotálamo-hipófisis es más sensible a disminuciones sutiles en la concentración efectiva de hormonas tiroideas circulantes que cualquier otra parte del organismo. Como resultado, los valores de TSH pueden estar elevados antes de que aparezca cualquier manifestación clínica o de que los exámenes de laboratorio puedan demostrar niveles bajos de T_4 . Este dato ha planteado la duda de que todos los pacientes con elevación de TSH deban considerarse como hipotiroideos. Hasta la fecha, no existe una manera independiente de resolver esta duda.

Prueba con hormona liberadora de tirotropina

Los niveles basales de TSH no siempre distinguen pacientes hipo o hipertiroideos, de personas normales. En hipotiroideos, la administración de TRH sintética produce una respuesta más rápida que la liberación normal de TSH, mientras que en los hipertiroideos no se observa respuesta. En raros casos, esta prueba puede ser el indicador concluyente de la función tiroidea. Sin embargo, es necesario destacar que los hombres de edad avanzada con frecuencia tienen valores de TSH bajos-normales y una respuesta disminuida o ausente a la TRH.¹⁵ Sin embargo, las pruebas de TRH, han sido sustituidas casi por completo por estudios inmunorradiométricos y otras pruebas de TSH supersensibles.

Determinación de hormona estimulante del tiroides de alta sensibilidad

Como se señaló antes, el radioinmunoanálisis convencional de la TSH no distingue los valores bajos normales de los bajos anormales. Sin embargo, los avances técnicos han aumentado en gran medida la sensibilidad de la prueba de TSH y modificado el método ordinario para las pruebas de función tiroidea.¹⁶ Las nuevas pruebas de TSH más sensibles utilizan dos anticuerpos diferentes, que reconocen distintas porciones de la molécula de TSH.

Cuando el segundo anticuerpo es marcado con yodo radioactivo, la prueba se denomina inmunorradiométrica (IRMA, por sus siglas en inglés, n. del t.). Esta prueba está clasificada como una prueba de TSH de segunda generación y puede distinguir valores en límites bajos normales de los valores

bajos con un umbral de detección de cerca de 0.05 mU/L.¹⁷⁻¹⁹ Cuando el segundo anticuerpo contiene un fluoróforo, una enzima, o una molécula quimioluminiscente, la prueba se denomina prueba de TSH de tercera generación. Las pruebas de tercera generación tienen una sensibilidad de 0.005 mU/L. Estos avances en la sensibilidad son importante clínicamente debido a que las disminuciones no específicas de TSH en un rango de 0.05 a 0.50 mU/L son comunes, pero los valores tirotóxicos reales son menores de 0.005 mU/L y pueden ser detectados por las pruebas para TSH más avanzadas (tercera generación).

Efectos de los fármacos sobre las pruebas de función tiroidea

Los medicamentos alteran con frecuencia los resultados en las pruebas de función tiroidea, como lo hacen en otras áreas de medición de la medicina. Debe considerarse esta posibilidad cuando los resultados clínicos y de laboratorio sean incongruentes.²⁰

PRUEBAS PARA ESTABLECER LA CAUSA DEL BOCIO

Existen varios tipos de pruebas para definir la causa probable de crecimiento tiroideo.

Gamagrafía tiroidea

La gamagrafía con tecnecio (^{99m}Tc) demuestra la capacidad de la glándula tiroides para concentrar yodo; la gamagrafía con isótopos de yodo refleja la concentración y fijación. El tejido hiperfuncional tiroideo rara vez es maligno, mientras que el tejido no funcionante puede ser normal o ser maligno. Es preferible utilizar tecnecio 99 o yodo 123 (¹²³I) en lugar de yodo 131 (¹³¹I), ya que este isótopo expone al paciente a una radiación excesiva.

Ultrasonido

El examen por ultrasonido constituye un recurso valioso en el estudio de las lesiones nodulares del tiroides. La combinación de estudios por ultrasonido en modo A y B proporciona un 90 por ciento de certeza para diferenciar entre nódulos quísticos o sólidos.²¹ Las lesiones quísticas rara vez son malignas y pueden ser tratadas con aspiración por punción percutánea, mientras que un nódulo solitario, sólido y frío es maligno entre el 10 y 30 por ciento de los casos, por lo que debe ser candidato a cirugía.

Anticuerpos antitiroideos

Los anticuerpos contra los componentes del tejido tiroideo suelen encontrarse en el suero de pacientes con hipertiroidismo y casi siempre están presentes en la tiroiditis de Hashimoto. Los títulos altos de anticuerpos son indicadores de tiroiditis de Hashimoto y son muy útiles para hacer el diagnóstico diferencial con cáncer de tiroides en aquellos pacientes con bocio nodular de consistencia suficientemente aumentada como para sospechar neoplasia.

Uso de las pruebas de función tiroidea en la evaluación clínica de los pacientes

La evaluación con pruebas de laboratorio es necesaria en los siguientes casos: (1) detección de hipertiroidismo, (2) detección de hipotiroidismo, (3) interpretación de cambios sorpresivos en los niveles de T_4 y (4) interpretación del bocio [ver tabla 1].

DETECCION DE HIPERTIROIDISMO

La concentración sérica de T_4 se encuentra aumentada en más del 90 porciento de los pacientes hipertiroides y, debido a esto, la sensibilidad de esta prueba es muy alta. Pero muchos pacientes con hipertiroidismo no son hipertiroides; esto es, la especificidad de la prueba de T_4 total es mucho más baja que su sensibilidad. Por esta razón, el uso combinado del índice de tiroxina libre y la prueba de TSH sensible es el método de elección para el diagnóstico de hipertiroidismo. Los casos esporádicos de hipertiroidismo con una concentración elevada de T_3 pero con una concentración normal de T_4 se detectarán por la disminución en la concentración de TSH [ver adelante, *Pruebas de laboratorio en el diagnóstico del hipertiroidismo*].

DETECCION DE HIPOTIROIDISMO

El signo más temprano en el hipotiroidismo primario, antes de que aparezcan los síntomas clínicos, es la elevación en los niveles séricos de TSH; este aumento ocurre antes de que los niveles de T_3 y T_4 disminuyan hasta límites anormales. De esta manera, cuando se sospeche hipotiroidismo primario o cuando la consistencia de la glándula sea compatible con tiroiditis de Hashimoto, es más sensible la determinación de TSH que la de T_4 . Esta última también brinda información valiosa, por lo que debe solicitarse al mismo tiempo o al recibir el resultado de TSH elevada.

Se supone que el hipotiroidismo secundario, asociado a insuficiencia hipotalámica o hipofisiaria, se debe a la falta de TSH, pero los ensayos actuales de TSH no distinguen entre los niveles bajos anormales y valores bajos dentro de límites normales. Sin embargo, si las cifras de T_4 son bajas, la TSH diferenciará entre insuficiencia hipofisiaria y tiroidea.

INTERPRETACION DE CAMBIOS SORPRESIVOS EN LA T_4

El ensayo para medir T_4 es la prueba de función tiroidea más difundida. Como se ha insistido, sus niveles pueden variar con los cambios en las proteínas fijadoras de tiroxina; por lo tanto, los aumentos y disminuciones sorpresivos en la concentración de T_4 son comunes. Además, muchos medicamentos y enfermedades alteran la unión de la tiroxina. Para aclarar estos problemas son de mayor utilidad el FTI y la prueba de TSH sensible de tercera generación. De hecho, es posible que la prueba de TSH de tercera generación sea la prueba perfecta de la función tiroidea y pueda utilizarse sola. La medición de la TSH con los métodos nuevos confirma el hipertiroidismo y el hipotiroidismo, y varios grupos han demostrado

su seguridad en una gran variedad de situaciones clínicas.^{22,23} Sin embargo, su mayor costo y la poca seguridad en algunas circunstancias hacen que el uso aislado de la prueba de TSH sensible sea prematuro.²⁴

INTERPRETACION DE UN BOCIO ASIMETRICO

La gramagrafía tiene un papel importante en la interpretación del bocio asimétrico; el gamagrama tiroideo puede establecer el estado funcional de las porciones nodulares de la tiroides y ofrecer una guía para el tratamiento. La determinación de anticuerpos es muy útil, especialmente en pacientes con bocio nodular y firme compatible con tiroiditis, pero con la duda de que corresponda a un tumor maligno. La presencia de títulos altos de anticuerpos es muy compatible con tiroiditis crónica.

RESUMEN SOBRE LAS PRUEBAS DE FUNCION TIROIDEA

Ninguna prueba de función tiroidea es adecuada y útil para todas las circunstancias. Deberá hacerse una evaluación clínica inicial para decidir los exámenes de laboratorio por realizar. La actitud diagnóstica puede resumirse de la siguiente manera:

1. Si después del examen clínico no hay sospecha de enfermedad tiroidea, ni explicación de que la condición del enfermo pueda tener apoyo en una disfunción tiroidea, no es necesario realizar prueba alguna.
2. Si existe sospecha de hiperactividad tiroidea, la prueba de FTI será adecuada en el 90 por ciento de los sujetos, y una medición sensible de TSH suele ser útil para confirmar el resultado.
3. Si se sospecha hipotiroidismo, la medición de T_4 y TSH es el mejor procedimiento.
4. Si se sospecha la presencia de alteraciones en las proteínas fijadoras de tiroxina, podrá confirmarse con la medición de T_4 y la captación de T_3 por resina (RT_3U).
5. Si se palpa asimetría tiroidea, el estudio más útil es la gamagrafía.

La existencia de pruebas sensibles y específicas, y la posibilidad de tratar la disfunción tiroidea, plantea la pregunta de si sería adecuado desde el punto de vista costo-beneficio realizar estudios de detección de enfermedades tiroideas. Una cantidad considerable de artículos indican que el estudio de detección en poblaciones ambulatorias no es útil, mientras que la búsqueda de casos (esto es, el estudio de pacientes que visitan al médico por otras razones) puede ser útil, sobre todo en unidades geriátricas. Los estudios de rutina en pacientes hospitalizados con enfermedades agudas no son eficaces; de hecho, son muy comunes las alteraciones temporales en las pruebas de función tiroidea en esta población por lo que no se recomiendan los estudios de detección.²⁵ Sin embargo, en algunos estudios de escrutinio con FTI se han detectado individuos tanto hiper como hipotiroideos cuya disfunción no se había reconocido por

clínica.¹²

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es un término genérico que describe cualquier situación en la que los tejidos del organismo están expuestos a niveles suprafisiológicos de hormonas tiroideas.

ENFERMEDAD DE GRAVES

La causa más común de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, también conocida como bocio tóxico difuso. El cuadro clínico característico de hipertiroidismo en un adulto joven es fácil de reconocer: a menudo son mujeres que presentan sudoración, palpitaciones, nerviosismo, irritabilidad, insomnio, temblor fino, diarrea y pérdida de peso, a pesar de manifestar buen apetito. Al examen físico encontramos proptosis moderada, la mirada fija, retracción palpebral, un bocio difuso, de superficie lisa y no doloroso a la palpación, taquicardia, sobre todo después del ejercicio, con ruidos cardiacos aumentados de intensidad, y a menudo se ausculta un soplo sistólico o reforzamiento en el borde esternal izquierdo; además, existe temblor fino, onicolisis y eritema palmar. Se puede auscultar un soplo sobre la glándula y casi siempre está presente un murmullo venoso cervical. Cuando existe este cuadro clínico la enfermedad es fácil de diagnosticar, se confirma con la medición de T_4 , y se trata.

Algunos pacientes con enfermedad de Graves presentan otras complicaciones agregadas. La más molesta es la aparición de exoftalmos severo acompañado de oftalmoplegia, quemosis, conjuntivitis folicular e inclusive pérdida de la vista.²⁶ Los síntomas agregados incluyen dermatopatía, edema pretibial (mixedema), dedos en palillo de tambor y acropaquia en casos más severos. Estos signos y síntomas son conocidos como los aspectos autoinmunes de la enfermedad de Graves, que apoyan aún más la convicción de que este tipo de hipertiroidismo tiene una patogenia autoinmune.

Este concepto de la enfermedad de Graves surgió cuando Adams y Purves demostraron que el suero de muchos pacientes con la enfermedad contenía un factor capaz de estimular la tiroides de ratones y tenía mayor tiempo de duración que la TSH; este factor se denominó factor estimulador de la tiroides de larga duración (LATS, por sus siglas en inglés, n. de t.). Posteriormente, diversos sistemas de análisis mostraron que había dos tipos de anticuerpos contra el receptor de TSH (AcRT) en el suero de los pacientes con enfermedad de Graves.²⁷ Uno de ellos es el anticuerpo estimulador de tiroides (AET), que se identifica por su capacidad para activar adenilciclase y de este modo estimular la función tiroidea. El otro tipo de anticuerpo contra el receptor de TSH puede inhibir la unión de TSH a su receptor, pero no estimula la función de la célula tiroidea; este anticuerpo es denominado inhibidor de la unión de TSH (IUT). Por lo tanto, el término genérico AcRT incluye inmunoglobulinas de diferente potencial y expresión clínica.²⁸ En la sangre de un paciente puede haber más de un tipo de anticuerpo.

Se desconocen los defectos que predisponen al desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune.²⁹ Los mecanismos posibles, que no se excluyen en forma mutua, son: (1) defectos tisulares específicos en la

actividad de los linfocitos T supresores, (2) presentación programada genéticamente de antígenos específicos de la tiroides, y (3) reacciones idiotipo-antidiotipo.³⁰ La evolución común de estos mecanismos propuestos sería la producción de uno o más tipos de AcRT, que daría como resultado la producción autónoma excesiva de hormonas tiroideas.³¹ Esta autonomía explicaría porqué los individuos hipertiroides no responden a las medidas que suelen influir en la producción de TSH. De este modo, no presentan supresión de la función con el tratamiento a base de T_3 y la prueba de TRH no produce respuesta alguna. Pero aún quedan muchas preguntas por contestar: ¿Qué factor acciona la producción de AcRT? ¿De qué manera se relaciona (o justifica) la producción de AcRT con las diversas manifestaciones que acompañan a la enfermedad, como la oftalmopatía y la dermatopatía? ¿Por qué se resuelve con medicamentos antitiroideos o con cirugía? ¿Cuál es la relación del hipotiroidismo con los factores emocionales o con otros factores supuestamente desencadenantes?

Cualquiera que sea la respuesta a estas preguntas, en la enfermedad de Graves se produce un aumento excesivo en la producción de T_3 y T_4 . Las elevaciones de la T_3 en estos pacientes se pueden explicar por un aumento en la secreción y liberación de hormonas tiroideas, sin modificaciones importantes del metabolismo periférico de T_4 .

PROBLEMAS EN EL DIAGNOSTICO DEL HIPERTIROIDISMO

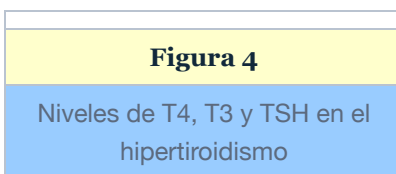
El hipertiroidismo florido es fácil de diagnosticar, confirmar y tratar. Sin embargo, el cuadro clínico de hipertiroidismo es más amplio, por lo que es conveniente considerar las manifestaciones que ayudan al diagnóstico de los casos más sutiles.

Hipertiroidismo en el paciente anciano

En las personas de edad avanzada el cuadro clínico del hipertiroidismo puede estar alterado por muchos factores, siendo el más frecuente la presencia de una cardiopatía de fondo.³² El aumento en el nivel de hormonas tiroideas, insuficiente para producir síntomas por sí solo, produce alteraciones que agravan el estado cardiológico del enfermo. Las manifestaciones más comunes son la aparición o exacerbación de angina de pecho, insuficiencia cardíaca inexplicable y arritmias supraventriculares, sobre todo fibrilación auricular. El problema diagnóstico radica en que el estudio se orienta hacia los datos cardiológicos. Ya que estos sujetos se conocen o son recién diagnosticados como cardiópatas, estos cambios se atribuyen a la evolución de la enfermedad cardíaca, más que a los efectos agravantes del exceso de hormona tiroideas. El diagnóstico correcto también puede pasar desapercibido por la ausencia de bocio, el crecimiento tiroideo ocurre tan sólo en el 20 al 40 por ciento de los pacientes hipertiroides mayores de 70 años.³³

En personas más jóvenes con enfermedad cardíaca ocurre una evolución similar. El hipertiroidismo se caracteriza por desarrollarse en forma paulatina, en un periodo de meses o años [ver figura 4]. En pacientes sin cardiopatías de fondo, el hipertiroidismo por sí solo terminará produciendo síntomas. En

ese momento, en más del 90 por ciento de los casos la T_4 está elevada, confirmando la sospecha clínica. En los individuos con cardiopatías, las elevaciones menos marcadas de las hormonas tiroideas producen síntomas cardiacos y no tiroideos, en algunos casos los niveles de T_4 están dentro de límites normales; solo el aumento en los niveles de T_3 o la disminución en el nivel del TSH revelarán el diagnóstico. En estos pacientes el diagnóstico depende de una actitud compulsiva de parte del clínico, que piense en la posibilidad de que existan factores no cardiacos que exacerben una enfermedad cardiaca ya conocida. Junto con la fiebre, anemia, infecciones ocultas, trastornos paroxísticos del ritmo cardiaco, anoxia y tromboembolia pulmonar, el hipertiroidismo debe considerarse como un factor potencialmente exacerbante. Los datos clínicos pueden ser mínimos y es prudente la medición de T_3 y T_4 o realizar una prueba de TSH sensible en todos los enfermos con insuficiencia cardiaca congestiva de causa desconocida, fibrilación auricular de reciente aparición o agravamiento inexplicable de la angina de pecho. La mayoría de las determinaciones serán normales, pero podrá detectarse a algunos sujetos con tirotoxicosis curable.



Las arritmias asociadas al hipertiroidismo no son tan benignas como se piensa.

En una serie de 262 individuos con hipertiroidismo y fibrilación auricular, 21 tuvieron 26 episodios de embolia arterial. Además, el hipotiroidismo severo, por sí solo, puede producir insuficiencia cardiaca congestiva (v.gr., sin cardiopatía primaria).³⁴

Hipertiroidismo monosintomático

El exceso de hormonas tiroideas suele producir múltiples síntomas y signos. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad destaca por un síntoma, el cual es confundido con otras enfermedades que lo producen. Algunos ejemplos notables son: miopatía, inanición, disfunción gonadal y cambios de personalidad.

Miopatía La debilidad muscular es típica del hipertiroidismo. En algunos enfermos, particularmente hombres de edad avanzada, este síntoma es severo y los signos sobresalientes son debilidad muscular simétrica y atrofia de grandes músculos; en algunas ocasiones se afecta la respiración. Por razones desconocidas, estos sujetos se caracterizan por presentar bocios pequeños y ausencia de síntomas oculares.

Inanición El hipermetabolismo y la pérdida de peso son manifestaciones comunes en el

hipertiroidismo. En algunas personas seniles predomina la pérdida ponderal y el hipermetabolismo se reconoce con dificultad. Los factores que contribuyen a la pérdida de peso son anorexia (que es cada vez mayor), deficiencias vitamínicas, diarrea y congestión hepática. Los exámenes de laboratorio pueden ser confusos en el individuo desnutrido, ya que la TBG y la T_4 pueden estar normales, incluso por debajo de límites normales, a consecuencia de la pérdida proteica y de la afección hepática. En estos casos las claves para el diagnóstico serán el aumento en la FT_4 o la T_3 . La elevación de T_3 tiene particular importancia porque en enfermedades crónicas y desnutrición sin hipertiroidismo, los niveles de T_3 a menudo están bajos. De hecho, un nivel de T_3 en límites normales en una persona enferma indica hipertiroidismo; este resultado se produce por el incremento en el nivel de T_4 combinado con un bloqueo en el 5' desyodinación.³⁵

Disfunción gonadal En algunos pacientes el síntoma inicial puede ser un cambio en la función reproductiva. En las mujeres la alteración gonadal consiste en oligomenorrea. En los hombres puede ser impotencia o ginecomastia y los niveles séricos de estrógenos, testosterona y globulina fijadora de hormonas sexuales pueden estar significativamente elevados. Sin embargo, la cantidad de testosterona no unida a las globulinas está disminuida, y el nivel de testosterona libre suele ser normal.³⁶

Cambios de personalidad El nerviosismo y la irritabilidad son casi rutinarios en el hipertiroidismo, pero en algunos enfermos los cambios mayores en la personalidad dominan el cuadro clínico. La psicosis franca es rara, aunque pueden ocurrir trastornos serios de personalidad. La parálisis periódica tirotóxica asociada con hipocalemia es rara en los Estados Unidos, pero es más frecuente en poblaciones asiáticas.³⁷

VARIANTES DEL HIPERTIROIDISMO

Otras situaciones de hiperfunción tiroidea no son debidas a mecanismos de autoinmunidad y son síndromes diferentes con correlación clínica y patológica específica. En esta sección se revisan y se comparan con la enfermedad de Graves, para destacar sus características diagnósticas.

Bocio tóxico nodular

Aunque el conocimiento sobre la enfermedad de Graves ha crecido, no ha ocurrido un adelanto comparativo en la interpretación del bocio tóxico nodular.³⁸ El cuadro clínico es muy característico; en muchos casos el bocio ha estado presente por años y los resultados previos de las pruebas de función tiroidea han sido normales, aunque ensayos más sutiles de supresión dan resultados anormales en la cuarta parte de los casos. En forma gradual y autónoma se desarrolla una producción excesiva de hormonas tiroideas.³⁹ En sujetos de edad avanzada con enfermedades subyacentes en otros sistemas pueden aparecer los síntomas confusos anteriormente señalados. La glándula muestra una mezcla variable de hiperplasia, involución, fibrosis y calcificación. Con más frecuencia que en la enfermedad de Graves, la T_4 no se encuentra elevada y los elementos diagnósticos son la elevación de la FT_4 y de T_3 , o

un nivel suprimido de TSH. La captación de yodo radioactivo generalmente se encuentra dentro de límites normales; valores bajos hasta del 10 al 20 porciento son compatibles con el diagnóstico de bocio tóxico nodular.

Nódulo de Plummer o adenoma tóxico

El síndrome de Plummer puede ser una variante del bocio tóxico nodular, en el que el hipertiroidismo se debe a hiperproducción de hormonas tiroideas por un solo adenoma, conocido como adenoma tóxico. En consecuencia, la actividad tiroidea y la producción de TSH están suprimidas. Al examen físico es característica la presencia de un abultamiento aislado en una tiroides atrófica. El gamagrama confirma que el resto de la glándula se encuentra inactiva y que toda la captación del radioisótopo está en la masa palpable. La repetición del gamagrama después de la administración de TSH (v.gr., *Thytropar*, 10 unidades por vía intramuscular) a menudo demuestra captación en el resto de la glándula. El nódulo de Plummer es la forma de hipertiroidismo con mejor pronóstico porque su eliminación con yodo radioactivo o quirúrgica restablece la función normal en la porción restante de la glándula, y casi no existe riesgo de recurrencia o de hipotiroidismo después del tratamiento.⁴⁰

Hipertiroidismo de resolución espontánea

Se ha descrito un síndrome de hipertiroidismo que se resuelve espontáneamente y que acompaña a las tiroiditis [ver adelante, Tiroiditis].

Hipertiroidismo enmascarado por fármacos

El término hipertiroidismo enmascarado se ha utilizado para describir aquellos pacientes cuyos síntomas son causados por hiperactividad tiroidea, pero sin indicar un origen tiroideo específico. El uso de betabloqueadores puede enmascarar muchos de los síntomas del hipertiroidismo. Los pacientes que toman betabloqueadores y llegan a desarrollar hipertiroidismo, manifiestan algunas palpitaciones, taquicardia, sudoración o temblor; los síntomas iniciales suelen ser pérdida de peso inexplicable o cambios de personalidad. La exploración física puede ser normal a menos de que existan signos oftalmológicos o bocio. Por fortuna, las pruebas de laboratorio para el hipertiroidismo no se afectan por los betabloqueadores y, por lo tanto, pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico.

Formas más raras de hipertiroidismo

Existen algunas formas más raras de hipertiroidismo. El fenómeno de Jod-Basedow consiste en la presencia de hipertiroidismo precipitado por una exposición aguda y abundante de yodo. Fue reconocido por primera vez en Europa en el siglo XIX y se observa en países con dietas deficientes en yodo; en los Estados Unidos se presenta ocasionalmente en personas con bocio. El factor común parece ser la existencia anterior de hiperplasia tiroidea, o de adenomas, probablemente con flujo sanguíneo aumentado.⁴¹ Bajo estas condiciones, cuando el enfermo ingiere grandes cantidades de yodo, ocurre una

sobreproducción hormonal, lo que da como resultado la aparición aguda de los síntomas de hipertiroidismo. Además del yodo medicinal o de los yoduros, pueden estar implicados medios de contraste radiológico y los medicamentos que contienen yodo como la amiodarona (ver adelante). De hecho, la amiodarona causa hipertiroidismo e hipotiroidismo como complicación de su uso. El antecedente de la ingesta de yodo o la exposición al mismo, junto con la presencia de bocio, sugiere el diagnóstico del fenómeno de Jod-Basedow; aunque los niveles de T_4 generalmente están elevados, los de T_3 se mantienen normales y la RAIU es baja.

El antiarrítmico amiodarona tiene varios efectos sobre la función tiroidea. En individuos eutiroideos a menudo existe aumento en el nivel de T_4 libre, disminución del valor de T_3 libre y reducción en la unión de T_3 a los receptores nucleares.⁴² Sin embargo, en regiones con ingestión baja de yodo se desarrolla hipertiroidismo en forma paulatina en cerca del 10 por ciento de los sujetos tratados con amiodarona, que presentan un nivel elevado de T_4 y cifras normales o aumentadas de T_3 . En ocasiones el hipertiroidismo es severo en estos pacientes, en especial cuando no logra corregirse su cardiopatía de fondo.⁴³ La captación de yodo radiactivo es baja en pacientes sin bocio, pero puede ser normal y algunas veces elevada en los que tienen bocio difuso o nodular.⁴⁴

Todas las formas de hipertiroidismo pueden ocurrir o recurrir durante el embarazo, pero algunas variantes alutolimitadas se asocian con la hiperemesis gravídica.^{45,46} En los pacientes con este padecimiento existe una correlación directa entre el hipertiroidismo y la gravedad del vómito y de los trastornos metabólicos asociados. Los niveles altos de gonadotropina coriónica humana (GCH) parecen ser responsables de la estimulación tiroidea, y el trastorno desaparece alrededor de la semana 18 de gestación.

Las mujeres con mola hidatidiforme muestran en ocasiones un síndrome de hipertiroidismo sin fenómenos autoinmunes acompañantes. La mola aparentemente secreta una sustancia tirotrópica que induce hiperplasia y sobreproducción tiroidea. La naturaleza química del compuesto responsable no ha sido aún establecida. La sustancia tirotrópica puede ser la gonadotropina coriónica humana que, por su similitud molecular con la tirotropina, se fija al receptor de la TSH y promueve la producción de AMPc. Alternativamente, puede participar un compuesto diferente o una forma modificada de la GCH.

El hipertiroidismo facticio es raro pero importante, tiende a ocurrir entre el personal médico o en las familias de sujetos con enfermedades tiroideas. El abuso de tiroxina o triyodotironina es la causa del síndrome. No hay diferencias clínicas con los otros tipos de hipertiroidismo, aunque la taquicardia y cefalea parecen ser más frecuentes con el abuso de T_3 . Los datos importantes son la ausencia de síntomas y signos oculares diferentes a la mirada fija y aumento en la fisura palpebral, ausencia de bocio y de fenómenos de autoinmunidad, así como la presencia de síntomas neuróticos. La RAIU es baja y, si el individuo está tomando tiroxina, los niveles de T_4 y T_3 se encontrarán altos; si solamente está tomando triyodotironina, la T_3 estará alta y la T_4 baja.⁴⁷ En ambos casos la TSH estará suprimida.

Por último, se ha notificado en una serie la asociación de enfermedad tiroidea con el desarrollo de AcTR en el 2.5 por ciento de los pacientes tratados con interferón alfa recombinante para la hepatitis viral crónica. Se desarrolló hipertiroidismo en tres de seis pacientes, dos de los cuales tenían niveles detectables de inmunoglobulina estimuladora del tiroides (IgET). En otros tres pacientes se presentó hipotiroidismo asociado con niveles altos de anticuerpos antitiroideos. Es necesario vigilar estos datos preliminares, en especial porque los trastornos tiroideos no remitieron después de suspender el tratamiento con interferón, por lo que se requirió tratamiento activo.⁴⁸

Secreción inapropiada de TSH

El aumento en los niveles séricos de tiroxina libre inhibe en condiciones normales a la TSH, ésta no suele detectarse en los pacientes con hipertiroidismo. Sin embargo, cada vez son más frecuentes los informes de casos con hipertiroidismo que tienen niveles detectables o elevados de TSH.⁴⁹ El ejemplo más claro es el de los enfermos con adenomas hipofisarios productores de TSH, que como consecuencia producen elevación en la producción de hormonas tiroideas; estos sujetos no presentan los fenómenos autoinmunes de la enfermedad de Graves y pueden tener signos compatibles con un tumor hipofisario, como cefalea o defectos en los campos visuales. Sus niveles de TSH se encuentran elevados y no se elevan con la prueba de TRH. Deben realizarse estudios neurorradiológicos, sobre todo tomografía computada, en aquellos pacientes hipertiroides cuyos niveles de TSH no son suprimibles.⁵⁰

En enfermos sin tumores la secreción inapropiada de TSH se produce como consecuencia de resistencia a los efectos de las hormonas tiroideas. Cuando esta resistencia se limita a la hipófisis, la secreción persistente de TSH y hormonas tiroideas producirá hipertiroidismo clínico. Cuando la resistencia es general, el individuo se mantiene eutiroides, aunque los valores de TSH, T_4 y T_3 se encuentren elevados. En otra parte del capítulo se analiza la resistencia generalizada a las hormonas tiroideas [*ver adelante*, Hipotiroidismo y mixedema].

PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DEL HIPERTIROIDISMO

Las pruebas funcionales que se llevan a cabo para el diagnóstico de las enfermedades tiroideas ya fueron discutidas [*ver antes*, Uso de las pruebas de función tiroidea en la evaluación clínica de los pacientes]. A continuación se resumirán los principios específicos aplicables al hipertiroidismo:⁵¹

1. Para confirmar un hipertiroidismo obvio, la medición de T_4 es la prueba más simple y más utilizada.
2. Si el paciente está recibiendo cualquier medicamento que pudiera alterar los niveles de TBG o tiene alguna enfermedad que altere estas proteínas, se necesitará la realización simultánea de la RT_3U con el fin de calcular el nivel de FT_4 ; se pueden realizar otras pruebas que proporcionan un cálculo derivado del nivel de T_4 libre. En ocasiones, resulta útil determinar el valor real de T_4 libre.

3. Cuando el objetivo es descartar el diagnóstico de hipertiroidismo, la prueba de TSH sensible es la mejor: un valor normal, combinado con una FTI normal, es suficiente para descartar este diagnóstico.
4. Una enfermedad recientemente descrita, llamada hipertiroidismo disalbuminémico familiar (HDF) puede también causar elevación en la T_4 . Los pacientes con HDF son eutiroides y tienen bocio o signos oculares, la elevación de la T_4 es debida a una variante de albúmina sérica, que tiene mucho mayor afinidad por la T_4 ; los resultados de T_4 y del índice de tiroxina libre se encuentran elevados, sugiriendo la presencia de hipertiroidismo, pero la FT_4 real, la T_3 sérica y la prueba de TSH son normales, permitiendo el diagnóstico de esta alteración.
5. La RAIU no suele ser necesaria para confirmar el diagnóstico de hipertiroidismo y por esta razón ha sido eliminada del estudio. Sin embargo, la creciente frecuencia de tiroiditis con hipertiroidismo es una indicación actual para realizar la prueba, no para determinar la presencia, sino el tipo de hipertiroidismo.
6. La prueba de TSH extremadamente sensible está suprimida en más del 98 por ciento de los pacientes hipertiroides. En la actualidad constituye la prueba más sensible.⁵²

TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO

Existen tres recursos principales disponibles para el tratamiento del hipertiroidismo: fármacos antitiroideos, tiroidectomía subtotal y yodo radioactivo. Hay varios factores que influyen en la selección de la terapéutica adecuada para cada caso.

Fármacos antitiroideos

Los fármacos antitiroideos son reversibles, eficaces en la mayoría de los casos y, en general, seguros; bloquean principalmente la oxidación del yodo y su incorporación en los residuos de tirosina.⁵³ El propiltiouracilo, en dosis inicial de 100 mg cada 8 horas, o el metimazol, en dosis de 100 mg cada 12 horas, convertirán a casi todos los pacientes en eutiroides en uno a seis meses. Con el objetivo de simplificar el tratamiento y estimular la aceptación, puede administrarse una sola dosis de metimazol (en dosis de 20 a 40 mg) en todos los casos, excepto en los más floridos.⁵⁴ Es probable que el metimazol sea preferible al propiltiouracilo en la mayoría de los pacientes porque puede administrarse una vez al día, produce menos efectos adversos y es más barato.⁵⁵ El propiltiouracilo es preferible durante el embarazo y quizá para el tratamiento de la tormenta tiroidea (ver adelante). Además de su efecto bloqueador de la síntesis hormonal, el metimazol aumenta el número y la actividad de las células T supresoras y disminuye la actividad de las células T cooperadoras.⁵⁶ Como resultado, inhibe la producción de anticuerpos antimicrosomales y antirreceptores de TSH.

Las únicas complicaciones importantes de los medicamentos antitiroideos son las alérgicas: menor o mayor grado de erupciones cutáneas y agranulocitosis, efecto colateral raro pero potencialmente grave.

La agranulocitosis aparece con más frecuencia en sujetos mayores de 40 años que han recibido más de 30 mg de metimazol al día; asimismo, dosis comunes de propiltiouracilo en individuos mayores pueden causar agranulocitosis.⁵⁷ Todas estas complicaciones tienden a resolverse en forma espontánea si se suspende el medicamento con prontitud.

Existen varias sutilezas al utilizar las drogas antitiroideas. Si después que el individuo se encuentra eutiroides se mantiene la dosis inicial con que se logró este objetivo, el paciente desarrollará síntomas de hipotiroidismo. Pueden desarrollarse cualquiera de los síntomas típicos, pero algunos de ellos, como las artralgias, parestesias, calambres musculares y la aparición de bocio, son más comunes en pacientes con hipertiroidismo de reciente diagnóstico que se vuelven hipotiroideos con rapidez. Para evitar esto, cuando el enfermo ha entrado en la fase eutiroides o cuando los niveles de TSH (que se encontraban suprimidos por el estado tóxico) comienzan a elevarse, se pueden adoptar dos conductas: agregar al tratamiento 0.1 mg de tiroxina al día o disminuir la dosis de medicamentos antitiroideos. Puede lograrse una combinación adecuada de medicamento antitiroideo y remplazo con tiroxina si se mantiene la TSH entre 1 y 5 µg/L.⁵⁸ Este esquema se continúa durante un año, seguido de seis meses de tiroxina sola. Con este programa se reducen en forma dramática las recurrencias del hipertiroidismo. La alta frecuencia de recurrencia ha constituido un problema cuando se elige el tipo de tratamiento farmacológico.⁵⁹

Varios estudios han encontrado que el tratamiento antitiroideo administrado durante 18 meses produce más remisiones que el tratamiento durante seis meses, o menos.⁶⁰ Los factores de buen pronóstico para una remisión permanente son: evolución corta, enfermedad leve y bocio pequeño, este último es el más útil.⁶¹

Se han realizado innumerables intentos para poder predecir con certeza la recurrencia una vez suspendido el tratamiento, con pruebas de supresión tiroidea, estimulación con TRH y medición de AcRT durante el tratamiento o poco después de haberlo suspendido. En general, si la captación de yodo radiactivo disminuye, si la función tiroidea es supresible o si los niveles de AcRT regresan a la normalidad, existen buenas perspectivas de obtener una remisión sostenida una vez suspendido el tratamiento. Estos intentos en la predicción de la recurrencia tienen un valor limitado si solamente se planea un solo ciclo de tratamiento. El autor prefiere limitar el uso de fármacos antitiroideos a personas de menos de 30 años, especialmente mujeres con enfermedad de reciente instalación y bocio pequeño. Administra fármacos durante un año, agregando tiroxina suplementaria en las dosis que sean necesarias y después suspende ambos medicamentos y observa la evolución del paciente. Si se presenta recurrencia, está indicado el tratamiento quirúrgico.

La utilización de agentes beta bloqueadores como tratamiento adjunto del hipertiroidismo es importante.⁶² Sin alterar la función básica de la glándula y los resultados de las pruebas de función tiroidea, estos fármacos reducen muchos los síntomas, como las palpitaciones, diaforesis profusa, taquicardia, nerviosismo y el temblor fino de las manos. Permiten que los pacientes se sientan mejor mientras se espera la aparición de los efectos del tratamiento hipertiroides, ya sea con fármacos o ablativo. En estados hipertiroides transitorios, como el hipertiroidismo de resolución espontánea o

durante el posparto, se pueden utilizar estos agentes como tratamiento único. Asimismo, deberán tomarse en cuenta sus contraindicaciones, como el asma y la insuficiencia cardíaca. Las dosis habituales diarias son 200 mg de atenolol, 80 mg de nadolol o 160 mg de propranolol. En algunas ocasiones se requieren dosis mucho mayores de propranolol.

Tiroidectomía subtotal

La tiroidectomía subtotal es un procedimiento antiguo para tratar el hipertiroidismo. Por razones desconocidas, la extirpación extensa pero incompleta de la glándula induce remisión en la mayoría de los casos con enfermedad de Graves. Es una operación difícil y los cirujanos jóvenes, aún graduados de buenos programas de entrenamiento quirúrgico, tienen poca experiencia en su realización. Aún en buenas manos, existe el riesgo de la aparición de mixedema y el control inadecuado o la recurrencia del hipertiroidismo. Son complicaciones adicionales la hemorragia, el hipoparatiroidismo y el daño a los nervios laríngeos recurrentes; que son poco frecuentes cuando el cirujano tiene experiencia.

Hasta cerca de 1980 la mayoría de los pacientes hipertiroides se volvían eutiroideos antes de la cirugía mediante la combinación de drogas antitiroideas y de yoduro de potasio, este último administrado siete a 10 días antes de la cirugía. Los pacientes eutiroideos tenían un riesgo menor de presentar tormenta tiroidea inducida por la cirugía; el yodo también reducía la vascularidad de la glándula tiroidea. La introducción del propranolol hizo que se utilice como única forma de preparación para la tiroidectomía subtotal.^{63,64} Las ventajas sustanciales de esta forma terapéutica incluyen preparación rápida para la cirugía, menor pérdida de sangre en comparación con la preparación a base de fármacos antitiroideos y yodo, y ausencia de la exacerbación posoperatoria del hipertiroidismo. Sin embargo, este método requiere de un excelente trabajo en equipo por parte del anestesiólogo y el cirujano, administración cuidadosa de propranolol en el preoperatorio y posoperatorio inmediato, y administración cuidadosa de atropina para contrarrestar la bradicardia inducida por el propranolol. Es más fácil emplear un agente betabloqueador de acción prolongada como el nadolol, que el propranolol, porque el nivel de nadolol en sangre es más predecible y puede administrarse a la mañana siguiente de la cirugía, en lugar de hacerlo inmediatamente después de la misma. Al parecer, la preparación rápida para la cirugía, únicamente con betabloqueadores, da buenos resultados en pacientes con hipertiroidismo leve o moderado. En casos más graves, el agregar yodo durante 10 días antes de la cirugía reduce el nivel elevado de tiroxina al límite normal y con ello disminuye el riesgo de complicaciones relacionadas con el hipertiroidismo.⁶⁵

Es importante recordar el riesgo de hipotiroidismo posoperatorio permanente. La incidencia de hipotiroidismo posoperatorio (dos a tres por ciento al año) es muy similar a la incidencia de hipotiroidismo después de la administración de dosis bajas de yodo radioactivo. En las series de la Clínica Mayo, más del 75 por ciento de los casos son, por lo menos, hipotiroideos químicos o subclínicos cinco años después de la tiroidectomía. La tendencia hacia el hipotiroidismo puede estar relacionada con la naturaleza intrínseca de la enfermedad de Graves de abatirse con el tiempo. Dos estudios de seguimiento de pacientes que fueron tratados en forma satisfactoria con fármacos antitiroideas y recibieron tratamiento subsecuente, mostraron que un porcentaje significativo desarrolló hipotiroidismo

varios años después. De esta manera, cualquiera que haya sido el tratamiento, el enfermo con hipertiroidismo debe seguir indefinidamente en control para observar si se presenta una recurrencia o hipotiroidismo.

Tratamiento con yodo radiactivo

La entrada preferente de yodo en la glándula tiroides y la existencia de un isótopo (^{131}I) con una distancia de penetración corta ha permitido un método especial para aplicar radiación en dosis elevadas al tejido deseado sin afectar el resto del organismo.⁶⁶ Probablemente más de un millón de pacientes han sido tratados con yodo radiactivo, el cual ha sido utilizado desde mediados de la década de los años cuarenta. La experiencia puede ser resumida de la siguiente manera:⁶⁷⁻⁶⁹

1. La mayoría de los sujetos con hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves y sólo un porcentaje ligeramente menor de individuos con bocio tóxico nodular, se convierten a eutiroides con el tratamiento con yodo radiactivo cuando la dosis es adecuada.
2. Se evitan las complicaciones quirúrgicas como hemorragia, hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes.
3. Todos los programas eficaces de tratamiento se asocian con riesgo de hipotiroidismo, que se puede desarrollar durante el primer año o en un periodo prolongado de tiempo.
4. No existe un incremento en la incidencia de cáncer de tiroides, leucemia o el desarrollo de otras neoplasias en enfermos tratados con yodo radiactivo.
5. No se ha documentado daño genético; sin embargo, los estudios de daño genético inducido por radiaciones nunca han mostrado un umbral por abajo del cual no hay riesgo. De esta manera, no se pueden excluir lesiones no detectadas.

Por consiguiente, desde el punto de vista del paciente, la administración de yodo radiactivo sólo se relaciona con dos riesgos: el daño genético a los gametos, desconocido y no cuantificable, probablemente de mayor importancia en mujeres, y el posible desarrollo de hipotiroidismo. La frecuencia de hipotiroidismo inmediato y su incidencia anual son proporcionales a la dosis de yodo radiactivo: la dosis más pequeña (3 a 6 mCi) produce tasas de curación inicial más bajas y menor incidencia de hipotiroidismo temprano que dosis mayores.⁷⁰ Algunos médicos consideran que la frecuencia elevada de hipotiroidismo relacionado con dosis más altas (mayores de 10 mCi) es una complicación inevitable del tratamiento eficaz.

La característica principal del hipotiroidismo inducido por yodo radiactivo es su aparición sutil y tardía. Los síntomas insidiosos del hipotiroidismo no son molestos, aunque pueden incluir cierto grado de apatía que retarda su identificación y produce incapacidad por periodos importantes. Si se mantiene la

vigilancia prolongada y cuidadosa, incluyendo la realización de mediciones regulares de TSH, se reducirá al mínimo el riesgo de que no se detecte la presencia de hipotiroidismo. Tal seguimiento constituye una responsabilidad que debe asumirse cuando se ofrece tratamiento supresor para el hipertiroidismo.⁷¹

Selección del tratamiento en el hipertiroidismo

Debido a las opiniones inciertas y conflictivas en la literatura, surge la pregunta ¿existen algunas guías generales para seleccionar la terapéutica adecuada en cada individuo? Ciertamente nadie utiliza el yodo radiactivo durante el embarazo y casi todos los médicos lo usan en individuos que han presentado recurrencias después de la cirugía. Hay también un acuerdo casi universal de que el yodo radiactivo es el tratamiento de elección para mayores de 40 años, pudiendo utilizarse en dichos pacientes fármacos antitiroideos al inicio para disminuir la sintomatología cardíaca y respiratoria. Para todos los otros casos es necesario evaluar las circunstancias individuales, exponer las opciones y proveer un seguimiento regular para mantener al paciente eutiroideo y protegido del riesgo de hipotiroidismo. Dos encuestas realizadas a especialistas en tiroides muestran las selecciones de tratamiento prevalecientes.⁷² En ambas encuestas se pidió a los médicos que indicarán el tratamiento en pacientes hipotéticos. En los pacientes mayores de 40 años el tratamiento con yodo radioactivo fue el más favorecido, seguido por el uso de fármacos antitiroideos y por último la cirugía. En las mujeres menores de 30 años, casi dos terceras partes de los médicos entrevistados eligieron el tratamiento con fármacos antitiroideos.

La tiroidectomía subtotal es eficaz en pacientes que se muestran aprehensivos hacia el tratamiento con yodo radiactivo y aquellos que no son candidatos a la utilización de fármacos. Se considera que la tiroidectomía es una opción excelente para mujeres jóvenes que desean estar libres de la enfermedad y quieren procrear sin la preocupación de los posibles efectos genéticos del yodo radiactivo.

El hipertiroidismo que aparece durante el embarazo a menudo no requiere tratamiento, ya sea porque la enfermedad es leve o porque algunas veces se resuelve en forma espontánea.⁷³ Cuando el tratamiento llega a ser necesario, se prefiere la administración de propiltiouracilo, 200 a 400 mg al día en dosis divididas. Se recomienda suspender o disminuir al mínimo el tratamiento con medicamentos en el último trimestre del embarazo, para evitar el paso transplacentario de éstos y el riesgo de hipotiroidismo o bocio en el feto.^{74,75} Se ha reportado que la tiroxina (0.1 mg/día) reduce mucho la recurrencia posparto del hipertiroidismo.^{76,77} Si el bocio de la madre es grande, lo que indica que la suspensión de los fármacos en el último trimestre producirá una exacerbación importante, es mejor volverla eutiroidea con medicamentos antitiroideos y realizar tiroidectomía subtotal en el segundo trimestre.

Debe medirse la concentración de AcRT en el último trimestre del embarazo en las mujeres que tienen o que tuvieron enfermedad de Graves. Las concentraciones altas de estimulador tiroideo indican que el feto o el recién nacido puede tener hipertiroidismo transitorio por la transferencia transplacentaria de AcRT y esto es una indicación de consulta endocrinológica pediátrica.

Al escoger el tratamiento para el hipertiroidismo las consideraciones individuales son importantes. En

esta enfermedad, como en muchas otras, es práctico informar ampliamente al paciente sobre las opciones de tratamiento y dejarlo a él que participe en la decisión. Se debe ser cauteloso, ya que los hipertiroideos son nerviosos e irritables y la presentación de las opciones de tratamiento, de sus implicaciones, así como la solicitud de su elección, puede acarrear problemas. Una solución simple a esto puede ser iniciar con fármacos antitiroideos y una vez que el enfermo se encuentre eutiroideo, se plantean y discuten las opciones de tratamiento. Esto deja que los sujetos adquieran calma y una perspectiva que les permita tomar un papel responsable y compenetrado en su tratamiento. A causa de que la mejoría se presenta tan pronto como se inician los fármacos antitiroideos, no hay pérdida de tiempo para elegir el tipo de tratamiento definitivo.

La mayoría de los pacientes puede ser tratado en forma ambulatoria y sin gran alteración en sus actividades cotidianas. Sin embargo, algunos se encuentran desnutridos y otros con complicaciones cardíacas agudas; para ambos casos, una selección juiciosa entre las siguientes modalidades suplementarias puede modificar mucho la velocidad de recuperación y la morbilidad temporal:

1. Reposo en cama: una medida que tiene gran valor en el abatimiento de la severidad de las complicaciones cardíacas como angina de pecho e insuficiencia cardíaca.
2. Suplementos alimenticios: especialmente de proteínas y vitaminas del complejo B.
3. Sedación: con fenobarbital, clordiacepóxido o un fármaco similar.
4. Propranolol: administrado con los lineamientos antes descritos (la reserpina no debe utilizarse junto con el propranolol).

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de hipertiroidismo, tanto el clínico como el enfermo deberán comprometerse a un seguimiento de por vida. Debe establecerse y seguirse un calendario de visitas regulares en forma estricta. Deben aplicarse métodos sensibles en la detección del hipotiroidismo, como los niveles de TSH. Sin embargo, hay diferencias de opinión acerca del significado de los niveles moderadamente elevados de TSH: aunque pueden indicar hipotiroidismo y aunque algunos expertos manifiestan que es una evidencia intrínseca de hipotiroidismo, al menos a nivel hipofisiario, puede persistir una elevación leve de la TSH por largo tiempo sin evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo. No es crucial iniciar la terapia sustitutiva a la primera observación de una TSH elevada, a menos de que exista evidencia clínica de anormalidades acompañantes.

Tratamiento de la tormenta tiroidea

Algunos pacientes desarrollan exacerbaciones severas del hipertiroidismo, que son conocidas con el nombre de tormenta tiroidea.⁷⁸ El trastorno es difícil de precisar en forma correcta, y como resultado, la incidencia en la literatura varía ampliamente. Probablemente el término deberá restringirse a los casos severos y postrantes caracterizados por fiebre, taquicardia severa, diaforesis profusa e inquietud notable,

que ocasionan, si no se corrigen, deshidratación y choque. La tormenta tiroidea raramente es la primera manifestación de un hipertiroidismo. Sin embargo, puede ser la que obligue al enfermo a buscar atención médica. Comúnmente sobreviene en el curso de un hipertiroidismo poco sintomático, ocasionada por algunos de los siguientes factores desencadenantes: infecciones, cirugía tiroidea o no tiroidea, suspensión del tratamiento parcialmente eficaz con drogas antitiroideas, traumatismo de la glándula tiroidea o después de tratamiento con yodo radiactivo en dosis altas.

Si se conoce la enfermedad tiroidea previamente, el diagnóstico de la complicación no tendrá ninguna dificultad, Sin embargo, si ésta no es reconocida en forma oportuna, la identificación y el tratamiento de la tormenta tiroidea puede retrasarse.^{79,80} El diagnóstico de esta complicación se facilita pensando que el sujeto "se está quemando" la fiebre es desproporcionada a la infección, la taquicardia es desproporcionada a la fiebre y la inquietud y el temblor de las extremidades se presenta sin explicación lógica. Una vez considerado el diagnóstico, deberán medirse TSH, T_4 , T_3 y captación de T_3 por resina, e iniciar inmediatamente el tratamiento antitiroideo, sin esperar los resultados de laboratorio. El siguiente protocolo de tratamiento suele producir una mejoría rápida:

1. Propiltiouracilo, 100 mg administrados por vía oral o por sonda nasogástrica cada seis horas.
2. Yoduro de sodio, 0.5 g IV cada 12 horas, administrando la primera dosis al menos media hora después de las drogas antitiroideas. Se utilizan los dos fármacos juntos porque se complementan entre sí. El yodo actúa inmediatamente inhibiendo la secreción de hormonas tiroideas, pero también es precursor para la formación de nuevas hormonas, para el primer efecto actuará el yodo; para el segundo es necesaria su oxidación. La administración inicial de medicamentos antitiroideos evita la oxidación del yodo, preservando de esta manera su efecto sobre la liberación de hormonas tiroideas y su incorporación en las hormonas de reciente formación. Algunos médicos están a favor del uso de colorantes radiográficos, como el ipodato o el iopanoato de sodio en lugar de yoduro de potasio.^{81,82}
3. Propranolol, 40 mg cada 6 horas; en ausencia de contraindicaciones pueden utilizarse dosis mayores.
4. Dexametasona, 0.5 mg cada seis horas, es útil como esteroide y reduce la conversión de T_4 a T_3 .
5. Tratamiento energético en la reposición de líquidos perdidos.
6. Tratamiento de la infección, si se sospecha.

Tratamiento de las formas raras de hipertiroidismo

Existe un método específico para el tratamiento de cada una de las formas raras de hipertiroidismo [*variantes*, Hipertiroidismo, Variantes del hipertiroidismo]. El hipertiroidismo causado por la producción hipofisiaria de TSH por un adenoma puede tratarse temporalmente con medicamentos antitiroideos, pero la atención de la lesión primaria es preferible al tratamiento supresor de la función tiroidea. Los

enfermos con aumento en los niveles de TSH como consecuencia de resistencia a las hormonas tiroideas se pueden tratar en forma cuidadosa a base de L-tiroxina o L-triiodotironina, pero aún no se cuenta con un tratamiento satisfactorio para este grupo de pacientes. El fenómeno de Jod-Basedow debe tratarse con la suspensión del yodo y la administración de medicamentos antitiroideos y propranolol, con observación del individuo pues puede ser necesario el tratamiento supresor de la glándula. El hipertiroidismo iatrogénico o facticio deberá ser tratado con reposo o propranolol, así como psicoterapia. Las mujeres con embarazo molar deben recibir propranolol, medicamentos antitiroideos para garantizar que la intervención quirúrgica se realizará con seguridad, y molectomía. Por último, existe una forma transitoria de hipertiroidismo que ocurre en relación con tiroiditis a las dos a 20 semanas posparto.⁸³ Las pacientes afectadas presentan captación baja de yodo radiactivo, lo que anticipa que el trastorno se resolverá de manera espontánea. El tratamiento consiste en la administración de un betabloqueador, junto con sedación simple y temporal en caso necesario.

EXOFTALMOS MALIGNO

La mayoría de los pacientes con hipertiroidismo tienen signos oculares mínimos que incluyen proptosis y retracción palpebral con apertura de los mismos. Ocasionalmente las personas con enfermedad de Graves padecen un síndrome más problemático que consiste en proptosis severa, cambios inflamatorios de las conjuntivas, oftalmoplegia y pérdida visual.⁸⁴ Estos fenómenos no siempre son paralelos al curso del hipertiroidismo y aunque sean considerados parte de la enfermedad, muestran algunas características clínicas distintas, que nunca han sido bien aclaradas. Al contrario del hipertiroidismo, el exoftalmos maligno virtualmente nunca ocurre antes de la pubertad y afecta ambos sexos por igual. Es mejor considerar la oftalmoplegia de Graves como parte de un espectro de trastornos patológicos que incluyen oftalmopatía, función tiroidea no suprimible (comúnmente con hipertiroidismo), dermopatía y tiroiditis de Hashimoto.

Existen muchas opiniones acerca del tratamiento apropiado para el exoftalmos maligno; todos los expertos en la materia están de acuerdo en que el paciente deberá permanecer eutiroideo. La selección del tratamiento para el hipertiroidismo puede realizarse con base en los criterios habituales, ya que no afecta la evolución de la oftalmopatía. Algunos estudios han demostrado que el yodo radiactivo se asocia con mayor incidencia de oftalmopatía, pero en estos estudios se permitió que los pacientes se volvieran hipotiroideos.^{85,86} Sin embargo, es conveniente evitar el hipotiroidismo.⁸⁷ Además de esto, son importantes las medidas de higiene para mantener la córnea húmeda y la esclerótica cubierta durante la noche. En pacientes con alteraciones inflamatorias severas que producen efectos secundarios molestos como quemosis, puede ser útil la elevación de la cabecera de la cama y la administración intermitente de diuréticos; la mayoría de los médicos recomienda el uso de esteroides. En ocasiones llega a ser necesaria la descompresión quirúrgica de la órbita, pero algunas veces la plasmáfèresis evita dicho procedimiento.⁸⁸ Los casos severos requieren de la interconsulta con el endocrinólogo y el oftalmólogo. Las responsabilidades principales del médico incluyen el envío oportuno del enfermo cuando es necesario, seguimiento cuidadoso, supervisión del tratamiento local y con diuréticos, mantenimiento del estado eutiroideo y ofrecer consejo y apoyo adecuados.⁸⁹

Hipotiroidismo y mixedema

Hipotiroidismo es un término genérico que se emplea para la exposición de los tejidos del organismo a niveles subnormales de hormonas tiroideas. El mixedema se refiere a un síndrome florido de intolerancia al frío, piel seca y gruesa, voz grave, constipación, apatía, bradilalia y bradipsiquia; los síntomas leves, frecuentemente descubiertos por médicos suspicaces, son mucho más comunes que el cuadro severo de mixedema. También se han detectado casos de hipotiroidismo subclínico (ver adelante).

PATOGENIA Y CUADRO CLINICO

La producción inadecuada de hormonas tiroideas puede ser el resultado de una gran variedad de causas [ver tabla 3]. Las más frecuentes son la tiroiditis de Hashimoto y el tratamiento supresor del hipertiroidismo.⁹⁰ Una causa menos común es la irradiación del cuello por neoplasias como el linfoma. La amiodarona puede producir hipotiroidismo, así como hipertiroidismo,⁹¹ sin ser necesaria la presencia de afección tiroidea previa. Otros medicamentos que contienen yodo también pueden inducir hipotiroidismo, sobre todo en pacientes con tiroiditis autoinmune compensada o subclínica. La presencia de inmunoglobulinas que se unen al receptor de TSH sin estimular la función tiroidea también puede ocasionar deficiencia tiroidea.⁹² Finalmente, la deficiencia hipofisiaria o hipotalámica puede causar hipotiroidismo; este mecanismo es responsable de menos del cinco por ciento de los casos.

Tabla 3 Causas de hipotiroidismo

<i>Mecanismo</i>	<i>Causa</i>
Deficiencia de TRH	Enfermedad hipotalámica
Deficiencia de TSH	Tumor o destrucción hipofisiaria.
Destrucción tiroidea	Inflamación crónica Resección quirúrgica Supresión con yodo radiactivo Radiaciones sobre el cuello (sobre todo para tratamiento de enfermedades malignas)
Deficiencia Tiroidea	Deficiencia del yodo (i.e., deficiencia del aporte) Exceso del yodo (por interferir con la liberación de las hormonas) Fármacos antiroideos, incluyendo litio Defectos de biosíntesis

El cuadro clínico del hipotiroidismo depende de la edad y sexo del enfermo, del sitio del defecto (hipofisiario o glandular) y de la rapidez con que se desarrolle la deficiencia. Como en el hipertiroidismo, el cuadro completo de mixedema es obvio. El diagnóstico se retrasa por razones que incluyen: progresión lenta de la enfermedad, apatía intrínseca que minimiza la sintomatología del sujeto y sobreposición con otros padecimientos. Al igual que en el hipertiroidismo, cualquiera de los síntomas componentes del mixedema puede dominar en el cuadro clínico; éstos incluyen constipación, cambios cutáneos, edema, anovulación, cefalea, artralgias, voz grave y fatiga. En los individuos en quienes se desarrolla el hipotiroidismo rápidamente (v.gr., por tratamiento excesivo del hipertiroidismo) las mialgias, artralgias y parestesias frecuentemente dominan el cuadro clínico.

Hacer el diagnóstico de hipotiroidismo durante el examen físico depende en gran parte de las circunstancias en las que el paciente es visto.⁹³ La mejor oportunidad es la primera consulta y al escuchar la voz del enfermo por primera vez. Si la apariencia y la voz se vuelven familiares, es fácil pasar por alto la progresión sutil de la enfermedad, mientras se controla al paciente de algún otro problema. Ante la sospecha de hipotiroidismo, un recurso valioso es revisar una fotografía antigua del sujeto y de esta forma el acúmulo de efectos pequeños puede hacerse evidente; la presencia de bocio puede ser de gran ayuda. Aún en ausencia aparente de síntomas de hipotiroidismo, la evaluación del bocio debe incluir la medición de TSH sérica. Un valor elevado puede indicar el diagnóstico de hipotiroidismo antes de que el paciente se dé cuenta de su enfermedad [ver figura 5].

Figura 5
Desarrollo de la tiroiditis autoinmune

El hipotiroidismo hipofisiario ocurre como consecuencia de una deficiencia hipofisiaria o hipotalámica. El hipogonadismo, que se manifiesta como amenorrea o impotencia, se desarrolla casi siempre antes del hipotiroidismo hipofisiario. Aunque se ha considerado que el hipotiroidismo secundario es más leve que el primario, puede ser de la misma severidad. Puede ocurrir hiperprolactinemia por tumores hipofisiarios o como consecuencia de una deficiencia tiroidea primaria. Debido a que la hipófisis puede aumentar de tamaño cuando ocurre insuficiencia tiroidea, es obligatorio medir el nivel de TSH para distinguir entre hipotiroidismo primario y secundario; el valor de TSH se eleva cuando el problema básico reside en la insuficiencia de la glándula tiroides.

La frecuencia del síndrome de Sheehan, o hipopituitarismo secundario a una catástrofe obstétrica perinatal, ha disminuido al mejorar los cuidados obstétricos; sin embargo, el antecedente de estado de choque durante el parto e incapacidad para la lactancia materna o para reanudar los periodos menstruales, deben sugerir la etiología en pacientes con hipotiroidismo. De hecho, desde que la preocupación por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha hecho que algunas pacientes se nieguen a recibir transfusiones, se ha identificado síndrome de Sheehan en pacientes con anemia periparto que no fueron transfundidas.

Por lo general, el hipotiroidismo es una enfermedad irreversible y progresiva; la única excepción a esta regla es el inducido por drogas antitiroideas, que remite al suspenderlas. Dos causas adicionales de formas reversibles de hipotiroidismo han sido publicadas: en un estudio, el 20 por ciento de los hipertiroideos que estaban siendo preparados para la tiroidectomía subtotal con propranolol se convirtieron en hipotiroideos (con niveles bajos de TSH) al mes del posoperatorio y volvieron a la normalidad sin tratamiento.⁶⁴ Además de esto, Amino y colaboradores observaron un hipotiroidismo transitorio en el posparto de 20 pacientes. Aquellas enfermas vigiladas en forma estrecha compartieron ciertas características: un bocio preexistente que creció después del parto, altos títulos de anticuerpos antimicrosomales, hipotiroidismo que se presentó entre los tres y cinco meses del posparto y una recuperación espontánea, entre los cinco y los 10 meses después del parto.

El hipotiroidismo subclínico se refiere a aquellos pacientes que son eutiroideos desde el punto de vista clínico, pero que presentan un nivel elevado de TSH con T_4 normal. Este estado ocurre sobre todo en pacientes con tiroiditis autoinmune compensada o en aquellos que han sido sometidos a tratamiento supresor para el hipertiroidismo. En vista de que no existe una prueba independiente para detectar hipotiroidismo, resulta difícil determinar si tales pacientes son en realidad mínimamente hipotiroideos. La posibilidad de que el nivel de T_4 sea bajo para un paciente determinado, aun cuando se encuentre dentro de los límites establecidos como normales, se refuerza por el hecho de que varios estudios han

demostrado deterioro cardiovascular mínimo en enfermos con hipotiroidismo subclínico.^{94,95}

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO DEL HIPOTIROIDISMO

La elección de las pruebas de laboratorio en el hipotiroidismo dependerá de la etapa de la enfermedad [ver figura 5].⁹⁶ En pacientes con enfermedad de Hashimoto sin hipotiroidismo puede haber bocio y anticuerpos antitiroideos, pero los niveles de T_3 , T_4 y TSH se encuentran dentro de límites normales. Cuando el valor de T_4 está ligeramente disminuido y el de TSH apenas aumentado, el estado podría clasificarse como hipotiroidismo subclínico y la inyección de TRH evocará una respuesta exagerada de TSH. Una vez que el paciente presenta síntomas, con afección leve o severa, el nivel basal de TSH constituye una guía segura de la presencia de hipotiroidismo. Aunque la respuesta de la TSH a la administración de TRH es cada vez más anormal,⁹⁷ esta prueba rara vez es necesaria.

Dos puntos acerca de las pruebas de laboratorio son importantes; la T_3 sérica y la RT_3U , cada una muy útil en el diagnóstico del hipertiroidismo, son de poca ayuda en el hipotiroidismo; ambas son normales hasta en el 50 por ciento de los hipotiroideos. En individuos con hipotiroidismo hipotalámico o hipofisiario, la concentración de TSH sérica no está elevada cuando la concentración de T_4 disminuye. Sin embargo, las pruebas de TSH sensibles no resultan definitivas en la evaluación del hipotiroidismo hipotalámico o hipofisiario. Al parecer los tirotropos hipofisarios sintetizan variantes de TSH que son identificadas por métodos inmunológicos pero que no tienen actividad biológica.¹⁶ Por lo tanto, en un paciente con una concentración baja de T_4 y una concentración baja o normal de TSH, es necesario el estudio de otras funciones hipofisarias, en particular determinaciones de gonadotropinas, prolactina y cortisol plasmático. Los niveles de prolactina deberán interpretarse con cuidado, pueden encontrarse elevados por un adenoma hipofisiario o como parte del hipotiroidismo. En esta última circunstancia, la elevación es ligera; en algunas series de pacientes las cifras variaron de 4.7 a 42 ng/ml, con un promedio de 14 ng/ml, en comparación con la media de los controles normales que fue de 8 ng/ml.⁹⁸ El nivel de TSH también está elevado en pacientes con hipotiroidismo primario, pero es bajo o normal en los que tienen hipotiroidismo secundario.

Diagnóstico de hipotiroidismo en un paciente bajo tratamiento tiroideo

No es raro encontrar pacientes que reciben tratamiento de remplazo con hormonas tiroideas sin la confirmación clara por laboratorio de hipotiroidismo.⁹⁹ ¿Cómo se confirma o se excluye el diagnóstico en estos pacientes? Si la concentración sérica de TSH está aumentada a pesar de un tratamiento tiroideo inadecuado, el paciente es hipotiroideo. Si la TSH es alta y el tratamiento parece adecuado, es probable que exista resistencia a las hormonas tiroideas. Si el nivel de TSH es normal, puede administrarse TSH (v.gr., *Thytopar*, 10 unidades I.M. diario durante dos días consecutivos) y medir la RAIU. Si ésta no aumenta después de la administración de TSH, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo y debe continuarse el tratamiento. Si la captación se normaliza, puede inferirse que la función tiroidea es normal y que puede suspenderse el tratamiento o que el paciente es hipotiroideo por deficiencia

hipofisiaria de TSH. Estas dos posibilidades no pueden diferenciarse con seguridad sin suspender el tratamiento de sustitución y observar lo que sucede.

Debido a que el enfoque descrito deja algunas lagunas, el autor apoya suspender el medicamento tiroideo en los pacientes en los que no se ha establecido el diagnóstico con firmeza. Ocurre recuperación del eje hipofisiario-tiroideo alrededor de cinco semanas después de suspender el tratamiento.^{100,101} En ese momento, la medición de la concentración de TSH es confiable para identificar a los individuos eutiroideos de los hipotiroides. Por lo tanto, puede establecerse el diagnóstico suspendiendo el tratamiento tiroideo y midiendo la T_4 y la TSH cinco semanas después. Si recurren los síntomas, la evidencia será más clara. Por supuesto, debe asumirse la responsabilidad de realizar las pruebas, interpretar los resultados y, si es necesario, reanudar el tratamiento.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO

El objetivo de cualquier tratamiento endocrinológico es el de llevar al paciente a la normalidad, en la medida de lo posible. En ningún otro trastorno endocrinológico este objetivo puede satisfacerse tanto como en el hipotiroidismo; el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas es seguro, no tóxico, sin efectos alérgicos, barato e indistinguible de la secreción endócrina en sus efectos.¹⁰² El tratamiento es simple. El autor recomienda administrar 0.5 mg de tiroxina por día y aumentar hasta 0.10 ó 0.15 mg por día durante tres a cinco meses. Una vez alcanzadas estas dosis el enfermo deberá sentirse bien y, después de varios meses, regresar a la normalidad. Todos los síntomas debidos al hipotiroidismo deberán haber desaparecido y permanecer de esta forma mientras se mantenga el tratamiento. La dosis promedio de mantenimiento es de 1.68 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pero el rango es muy amplio. Pueden necesitarse dosis mayores en pacientes con síndrome de intestino corto o cirrosis, o que reciben ciertos medicamentos como hidróxido de aluminio, sucralfato, colestiramina, fenitoína, rifampicina y fenobarbital.

El tratamiento óptimo debe evaluarse por medio de la medición de la concentración de TSH sérica.^{103,104} La sustitución apropiada no se logra hasta que la concentración de TSH sea normal. Sin embargo, una vez que el paciente ha comenzado el tratamiento sustitutivo no es urgente alcanzar la dosis correcta exacta. La mejoría clínica por la sustitución parcial es satisfactoria y la concentración elevada de TSH puede tardar en normalizarse seis a nueve meses. De hecho, cuando la dosis diaria se aproxima a la dosis de mantenimiento probable de 0.075 a 0.125 mg, la dosis debe mantenerse durante ocho semanas antes de medir de nuevo la concentración de TSH sérica.¹⁶ Para evitar el tratamiento excesivo debe utilizarse una prueba de TSH sensible; si con esta prueba la concentración de TSH es inferior al rango normal, el paciente está recibiendo una dosis excesiva y por lo tanto debe disminuirse. La medición de las concentraciones séricas de T_4 y T_3 no es una guía segura para evaluar el tratamiento. De hecho, una de las pocas complicaciones del tratamiento con tiroxina (la pérdida ósea acelerada y el posible agravamiento de la osteoporosis) se correlaciona con una concentración de TSH sensible disminuida.¹⁰⁵ La reducción en la densidad ósea es leve y no se ha demostrado que tenga importancia clínica. Sin embargo, es conveniente evitar el remplazo excesivo de tiroxina, sobre todo porque tanto la osteoporosis

como el hipotiroidismo pueden ocurrir en forma simultánea en las mujeres posmenopáusicas.^{106,107}

Deben tomarse en cuenta algunas precauciones al tratar pacientes con hipotiroidismo. En primer lugar, en todos los sujetos cardiopatas o de edad avanzada el tratamiento se iniciará con dosis menores, de 0.025 mg diarios de tiroxina por dos a cuatro semanas, y después con incrementos graduales hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Estos individuos por lo general requieren de 0.075 a 0.100 mg diarios, en comparación con las dosis menores requeridas en los jóvenes. En segundo lugar, es probable que los pacientes con angina de pecho e hipotiroidismo no sean capaces de tolerar ni siquiera la administración cautelosa de tratamiento de sustitución. En tales casos se puede comenzar con 0.0125 mg de tiroxina al día y aumentar la dosis en esa cantidad cada cuatro semanas. Si la angina de pecho aparece o empeora durante el tratamiento, puede ser necesario realizar coronariografía y revascularización coronaria antes de lograr el remplazo adecuado con tiroxina. Por fortuna, varios estudios han demostrado que este enfoque, aparentemente agresivo, puede seguirse con seguridad cuando se toman las precauciones adecuadas.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ De hecho, algunos clínicos están a favor de la cirugía coronaria antes de llevar a cabo el tratamiento sustitutivo.

La vigilancia regular de los niveles de TSH en los pacientes con tratamiento con tiroxina revela en ocasiones una alteración no esperada. En un estudio se desarrollaron niveles elevados de TSH en varios pacientes con hipotiroidismo conocido que fueron tratados con tiroxina y que recibieron también amiodarona. Esta elevación se atribuyó a una reducción inducida por amiodarona en la conversión de T_4 a T_3 , y responde a un aumento en la dosis de tiroxina.¹¹⁰ La vigilancia del nivel de TSH sirve además para vigilar a los pacientes hipotiroideos con depresión u otros trastornos que tengan síntomas que se traslapen con los del hipotiroidismo. Si el valor de TSH es normal, puede tenerse confianza de que cualquier síntoma restante no es causado por hipotiroidismo y no requiere de dosis más grandes de hormonas tiroideas. Por último, al iniciar el remplazo tiroideo del paciente o el tratamiento del hipertiroidismo, el clínico establece una relación y responsabilidad de seguimiento. Los pacientes deben ser instruidos sobre la necesidad indefinida del tratamiento. La suspensión del mismo puede causar reaparición de la apatía, lo que dificulta que el paciente regrese al médico. Para evitar esta posibilidad debe tenerse un sistema eficaz de seguimiento.

Embarazo

En la mayoría de las pacientes hipotiroideas embarazadas que reciben tiroxina existe disminución en la FTI sérica y aumento en la concentración de TSH que aparecen durante el primer trimestre y persisten durante el transcurso del embarazo.¹¹¹ La relación de hipotiroidismo con el aumento de la morbilidad materna y fetal indica que es importante lograr el estado eutiroideo en la madre.¹¹² La TSH sérica debe medirse cada mes y la dosis diaria de tiroxina debe aumentarse en 25 a 50 µg, cuando sea necesario, para mantener la concentración de TSH dentro del rango normal. La dosis previa al embarazo puede administrarse un mes después del parto.¹¹³

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es una complicación rara en la que una letargia profunda o un estado de coma se acompañan de hipotermia (con temperaturas menores de 35°C). Afecta sobre todo a pacientes mayores de 75 años, a menudo durante el desarrollo de una infección grave, después de la exposición a temperaturas muy bajas o de la ingesta de alcohol o narcóticos. La patogenia exacta se desconoce, pero son importantes la menor termogénesis, la hipoventilación alveolar y una mayor sensibilidad a los sedantes y medicamentos narcóticos. Pueden presentarse trastornos cardiovasculares como bradicardia, reducción en el volumen latido y derrame pericárdico, juntos o aislados. La respuesta al tratamiento ha sido desalentadora, pero los estudios recientes sugieren una mucho mejor evolución.¹¹⁴ El tratamiento preferido consiste en la reposición inmediata de los depósitos corporales de T₄ mediante la administración de 250 a 500 µg de tiroxina por vía intravenosa,^{115,116} con reposición adecuada de líquidos, la cual deberá realizarse con precaución, pues los pacientes con coma mixedematoso son lábiles a la intoxicación hídrica y a la hiponatremia. Es difícil descartar insuficiencia hipofisiaria antes de iniciar el tratamiento por lo que deberá tomarse una muestra sanguínea para medir cortisol plasmático y agregar al tratamiento 100 mg de hemisuccinato de hidrocortisona cada 12 horas por vía intravenosa, hasta que se demuestre mejoría o que los niveles de cortisol son normales.

Disfunción tiroidea en los ancianos

Como ya se describió, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo a menudo tienen manifestaciones atípicas en los ancianos. Se ha informado de varios intentos por determinar la prevalencia de la disfunción tiroidea. La frecuencia de hipotiroidismo varía del tres al 10 por ciento en pacientes ambulatorios mayores de 65 años, con una relación mujer-hombre de por lo menos 3:1. No se sabe con claridad si esta frecuencia justifica los estudios de detección en los ancianos sanos; sin embargo, resulta de utilidad realizar la prueba de TSH en los ancianos sintomáticos.^{117,118}

Resistencia generalizada a la hormona tiroidea

Se han descrito alrededor de 350 pacientes que tienen resistencia a los efectos bioquímicos y fisiológicos de la T₄ y T₃.^{119,120} El cuadro clínico de resistencia generalizada a la hormona tiroidea es muy variable. Algunos pacientes tienen retraso en el crecimiento, retraso mental y características de cretinismo. Las manifestaciones menos severas consisten en aumento de TSH y T₄ en pacientes clínicamente normales. Casi todos los pacientes tienen bocio, que suele alcanzar un tamaño considerable. El padecimiento se hereda en forma autosómica dominante, pero se conocen familias con patrón de herencia recesivo. Los estudios de genética molecular de los pacientes con resistencia generalizada a las hormonas tiroideas han permitido adelantos extraordinarios en el conocimiento de la acción de la hormona tiroidea. El receptor de esta hormona es un factor de transcripción dimerico con dominios separados para unir la hormona tiroidea (sobre todo T₃) y ADN. Los defectos responsables de la resistencia generalizada a la hormona tiroidea consisten en mutaciones en la región del gen *TRb* que fija a la hormona, en el área que influye en

la dimerización. La unión del gen *TR* mutante al ADN está alterada y como resultado los genes anormales ocupan los sitios de unión pero, al no tener T_3 , no pueden iniciar la transcripción. Este trastorno constituye un ejemplo de herencia dominante negativa.¹²¹

Las implicaciones clínicas de los síndromes causados por la resistencia generalizada a la hormona tiroidea varían. Los pacientes cuya resistencia se limita a la hipófisis tienen hipertiroidismo leve a moderado [*ver antes*, Hipertiroidismo]. Otros pacientes son francamente hipotiroideos, pero tienen diferentes manifestaciones en diferentes tejidos corporales. Pueden usarse suplementos de tiroxina en éstos últimos, pero será necesario vigilar la respuesta tisular y orgánica en lugar de los niveles de TSH. Por último, por el aspecto genético de los trastornos, las familias requieren consejo y orientación.

Tiroiditis

La enfermedad inflamatoria de la tiroides es una causa importante de alteraciones clínicas. Se han definido tres clases: aguda, subaguda y crónica. La tiroiditis aguda es generalmente secundaria a lesiones penetrantes del cuello; este padecimiento es muy raro y su patogenia y manifestaciones clínicas son obvias. Ocasionalmente la tiroiditis es causada por la diseminación hematógica de una infección en pacientes inmunosuprimidos.

TIROIDITIS SUBAGUDA

La tiroiditis subaguda se caracteriza por dolor, fiebre y un cuadro sugestivo de infección viral de las vías aéreas superiores o un cuadro gripal. El dolor puede localizarse en la cara anterior del cuello, en la orofaringe al deglutir, o en uno o ambos oídos. Aunque se consideraba característico de la enfermedad, en algunos casos no aparece dolor. En la mayoría de los enfermos existe hipersensibilidad despertada por la palpación cuidadosa, aunque se han descrito tiroiditis no dolorosas. Comúnmente hay un crecimiento tiroideo difuso; aunque al inicio solamente un lado puede ser palpable y doloroso, al progresar la enfermedad la totalidad de la glándula presenta estas alteraciones. No es frecuente encontrar adenopatía cervical. La fiebre, leucocitosis y una marcada elevación en la velocidad de sedimentación globular (a menudo mayor de 50 mm/hr), son frecuentes. Las pruebas de función tiroidea son de gran ayuda en el diagnóstico, ya que la tiroiditis subaguda produce la combinación rara de elevación de la T_4 y RAIU baja. Se cree que la elevación de T_4 es debida a la ruptura folicular con descarga de las hormonas almacenadas y que la supresión en la captación de yodo está ocasionada por la inflamación aguda de la glándula más el efecto supresor del exceso de T_4 sobre TSH. El gammagrama tiroideo puede mostrar zonas sin captación (frías) cuando la inflamación es localizada; aquellos pacientes en quienes se encuentren estas zonas frías deberán ser vigilados y demostrarse la reanudación de la captación de yodo radiactivo antes de diferenciar la enfermedad de una neoplasia.

La tiroiditis subaguda es autolimitada, pero su curso es extraordinariamente variable. Por esta razón ha sido difícil demostrar la necesidad de dar tratamiento o cuál es el mejor manejo específico. En la mayoría

de los enfermos los salicilatos y el tiempo es la mejor combinación; si esto no funciona o si la enfermedad muestra datos de exacerbación, la triyodotironina, 25 µg tres veces al día por un mes, parece que suspende los síntomas. En los ancianos o en aquellos con alguna enfermedad cardíaca de fondo, el tratamiento asociado con propranolol puede reducir el riesgo del tratamiento con triyodotironina. En algunos casos más raros en quienes la triyodotironina no ha sido benéfica, se puede utilizar prednisona en dosis antiinflamatoria; si al final del tratamiento se suspende el mismo y reaparecen los síntomas, se puede iniciar otro ciclo por un mes.

La tiroiditis subaguda no induce hipotiroidismo permanente. Los sujetos deberán ser vigilados hasta que se encuentren eutiroideos y los síntomas hayan desaparecido. Cuando los defectos de captación sean unilaterales es conveniente la repetición del gammagrama para demostrar la recuperación y descartar la presencia de neoplasia.

TIROIDITIS CRÓNICA (DE HASHIMOTO)

La tiroiditis crónica es una enfermedad tiroidea común, cuya patogenia ha estado bajo intenso estudio por décadas. Desde que se demostró la presencia de titulaciones altas de anticuerpos antitiroideos en la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad ha sido aceptada y clasificada como un ejemplo clásico de autoinmunidad humana. Los hallazgos patológicos en la tiroides incluyen: infiltración extensa con células de inflamación crónica, ruptura folicular, eosinofilia, grados variables de hiperplasia y fibrosis. En el suero de los pacientes se encuentran anticuerpos diversos, contra fracciones celulares ricas en microsomas, contra células foliculares y contra receptores de TSH. Aunque no en todos los casos se demuestran los tres tipos de anticuerpos, la mayoría tiene al menos uno de ellos, muchos tienen múltiples resultados positivos y en titulaciones muy altas, que en ocasiones son de 1:1,000,000.

Las manifestaciones clínicas de la tiroiditis crónica son extremadamente variables, pero los principales síndromes son los siguientes: bocio indoloro, hipotiroidismo o una combinación de ambos. El bocio sin hipotiroidismo constituye la fase más incipiente de la enfermedad y se descubre accidentalmente durante una exploración física de rutina, es difuso y de consistencia firme o dura, a menudo afecta también el lóbulo piramidal, siendo éste un dato clínico importante que debe buscarse. En raras ocasiones se pueden palpar los ganglios linfáticos regionales; sin embargo, las adenopatías importantes son compatibles con neoplasias malignas, aún en una glándula con inflamación crónica.

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más común del bocio hipotiroideo en el adulto; a medida que avanza el proceso inflamatorio, destruye el tejido tiroideo y la hiperplasia compensatoria no es capaz de mantener una adecuada secreción de hormonas tiroideas, apareciendo hipotiroidismo de gravedad variable. Casi el 100 por ciento de los casos de hipotiroidismo primario en adultos son causados por tiroiditis de Hashimoto. Esta asociación deberá buscarse, sin importar qué afección fue descubierta primero. Los adultos con bocio difuso deberán ser estudiados con la medición de anticuerpos antitiroideos; ante la sospecha de tiroiditis deberá valorarse la función tiroidea y vigilarse con regularidad, pues el hipotiroidismo puede desarrollarse en una forma insidiosa [ver figura 5]. En la

situación contraria, los hipotiroides deberán ser examinados cuidadosamente en busca de bocio, realizando titulaciones de anticuerpos antitiroideos para confirmar la enfermedad de fondo.

El hipotiroidismo sin bocio en los adultos suele deberse a una fase muy tardía de la tiroiditis crónica, particularmente la variable en la que predomina la fibrosis más que la inflamación o hiperplasia; estos sujetos tienen casi siempre títulos altos de anticuerpos que confirman el diagnóstico.

Hay variantes y características especiales de la tiroiditis de Hashimoto que ofrecen retos interesantes. Algunos pacientes tienen una captación de yodo radiactivo muy alta y un franco hipertiroidismo; en vista de que los casos con enfermedad de Graves pueden tener infiltración linfocitaria de la glándula y títulos altos de anticuerpos, este síndrome crea un puente entre las dos enfermedades y comúnmente se le llama hashitoxicosis. Algunos enfermos con tiroiditis de Hashimoto subclínica son susceptibles a los yoduros, por lo que en los pacientes en que el hipotiroidismo haya sido inducido por yodo o algún otro fármaco antitiroideo, está indicada la investigación del padecimiento. La enfermedad puede presentar sobreposición con otras alteraciones autoinmunes, incluyendo anemia perniciosa, miastenia gravis, enfermedad de Addison, menopausia precoz y diabetes mellitus. La existencia de estas enfermedades, con excepción de la diabetes mellitus, son indicaciones de estudio para descartar enfermedad tiroidea.

El curso de la enfermedad es extremadamente variable, puede ser clínicamente indistinguible a pesar de las titulaciones tan altas de anticuerpos; puede presentarse como bocio eutiroideo y mantenerse estable por muchos años, o puede progresar al hipotiroidismo desde su inicio. El procedimiento diagnóstico incluye palpación cuidadosa del cuello, titulación de anticuerpos y medición de los niveles séricos de TSH y T₄. La biopsia de la tiroides con aguja se utiliza ocasionalmente y está indicada cuando la irregularidad y la consistencia de la glándula sugieren la presencia de un proceso maligno.

El tratamiento es sencillo: tiroxina para disminuir el tamaño del bocio y corregir el hipotiroidismo. En algunos pacientes desaparecen los anticuerpos bloqueadores del receptor de tirotropina, que parecen estar implicados en el hipotiroidismo. Cuando el remplazo de tiroxina se suspende en estos pacientes, permanecen eutiroideos.¹²² Aunque interesante, este dato no modifica el enfoque general, una vez que se comienza el tratamiento con tiroxina, es adecuado dejarlo en forma indefinida.

TIROIDITIS CON HIPERTIROIDISMO QUE SE RESUELVE EN FORMA ESPONTANEA

Una variante de tiroiditis debe distinguirse de la tiroiditis subaguda y de Hashimoto. El síndrome se caracteriza por hipertiroidismo típico con manifestaciones periféricas, pero sin los signos de oftalmopatía autoinmune. La glándula se encuentra de tamaño normal o ligeramente aumentado, es indolora, y no hay elevación importante de la velocidad de sedimentación globular. Hay aumento de la T₃ y T₄ pero la RAIU se encuentra baja, por lo general en el rango del uno al tres por ciento. Los anticuerpos antitiroideos están elevados en algunos casos, pero las titulaciones no son tan altas como las observadas en la tiroiditis de Hashimoto; lo característico del síndrome es que el hipertiroidismo se resuelve en forma espontánea, cuando cede la inflamación de la glándula. Los datos histopatológicos varían, algunas biopsias indican

tiroiditis aguda, pero con más frecuencia el examen histológico revela tiroiditis linfocítica, pero sin la eosinofilia, hiperplasia y fibrosis que caracterizan a la tiroiditis de Hashimoto clásica. La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero quizá sea más común durante el posparto, cuando a menudo presenta los datos autoinmunes y la histopatología linfocítica.

La importancia del trastorno radica en la característica por la que recibe su nombre: hipertiroidismo que se resuelve en forma espontánea. La publicación de casos en la literatura va en aumento, por lo que la RAIU, la única prueba que puede detectar el síndrome, debería volver a considerarse como estudio de rutina en pacientes con hipertiroidismo. El agente terapéutico más razonable parece ser el propranolol, el tratamiento supresor está contraindicado y los agentes antitiroideos no funcionan adecuadamente. Es esencial tener en mente otras causas de aumento en los niveles de T_4 y T_3 con RAIU baja: fenómeno de Jod-Basedow, tumores del estroma ovárico y tiroiditis facticia.

TIROIDITIS POSPARTO

Aproximadamente una mujer de cada 20 presenta tiroiditis transitoria, a menudo indolora, durante el puerperio.¹²³ Puede producir hipertiroidismo o desarrollarse primero un trastorno y enseguida el otro. La detección de anticuerpos antimicrosomales está muy relacionada con este padecimiento y es frecuente la aparición repetida de tiroiditis en los siguientes embarazos. La enfermedad suele ser autolimitada, requiriendo sólo tratamiento sintomático. En algunas ocasiones se administra un betabloqueador por los síntomas de hipertiroidismo. Algunas pacientes presentan hipotiroidismo permanente; las concentraciones muy altas de anticuerpos microsomales y los síntomas severos durante la fase aguda del hipotiroidismo posparto predicen con seguridad el desarrollo de hipotiroidismo permanente.¹²⁴

Nódulos, bocios nodulares y cáncer de tiroides

El crecimiento tiroideo es un hallazgo común de la exploración física, pero también es frecuente su omisión pues con frecuencia se pasa por alto. Cuando el crecimiento de la glándula es difuso, probablemente se trata de un proceso inflamatorio o de hiperplasia; por otro lado, un crecimiento de la glándula irregular, localizado o nodular, resulta compatible con una neoplasia. Sin embargo, el cáncer de tiroides es raro y las muertes por él aún más.¹²⁵ Un estudio certero e informado evita muchas operaciones innecesarias y reducirá la angustia, identificando qué enfermos deben someterse a cirugía.

El crecimiento irregular de la glándula tiroides representa un adenoma benigno, bocio nodular o cáncer de tiroides.¹¹⁶ Los adenomas tiroideos pueden ser solitarios o formar parte de un bocio nodular benigno, de causa desconocida; algunos están tan diferenciados que pueden funcionar de manera autónoma. De hecho, algunos son más activos que el tejido normal, producen supresión de TSH y por consecuencia hipofunción del resto de la glándula. Esta capacidad se ha descrito únicamente en lesiones benignas. De esta manera, un nódulo de los llamados "calientes", que representan la zona del tejido tiroideo que es el único foco activo de la glándula, puede ser vigilado con seguridad sin requerir cirugía. El gammagrama tiroideo establece el diagnóstico al mostrar la concentración de isótopo en el área que corresponde al

nódulo palpable. Deben medirse los niveles séricos de T_4 , T_3 y TSH para determinar si el paciente es hipertiroides. Es poco probable que los nódulos menores de 2.5 cm causen hipertiroidismo, los mayores a 3 cm de diámetro tienen un 20 por ciento de probabilidad de causar hipertiroidismo en un periodo de seis años.¹²⁶

El bocio nodular sigue siendo uno de los grandes enigmas de las enfermedades tiroideas. Es un trastorno común que se inicia alrededor de la cuarta década de la vida, afectando a las mujeres con más frecuencia que a los hombres; la patogenia no es clara y los datos patológicos pueden mostrar zonas aisladas de atrofia, fibrosis, hiperplasia, calcificaciones e involución. La enfermedad puede reflejar un defecto en la autorregulación funcional tiroidea por el yodo, pero se desconoce la causa por la que este defecto produce un cuadro patológico en particular.¹ Los datos clínicos de la enfermedad son importantes; los pacientes con bocio nodular son por lo general eutiroideos, pero hasta el 25 por ciento tienen función tiroidea no suprimible; con la administración de tiroxina exógena, los valores de RAIU no bajan más allá del 50 por ciento. Es probable que entre estos enfermos se desarrolle hipotiroidismo, que ocurre en asociación con algunos bocios nodulares. Por tal motivo, a los sujetos con bocio nodular se les deberán realizar pruebas de función tiroidea y vigilarse en forma estrecha para detectar la aparición insidiosa de tirotoxicosis. El cáncer de tiroides se desarrolla con muy poca frecuencia en pacientes con bocio nodular y, a menos de que un nódulo crezca en forma desproporcionada, no debe realizarse la intervención quirúrgica por esta indicación. Sin embargo, la cirugía estará indicada cuando exista compresión mecánica de los tejidos adyacentes del cuello. Deben realizarse radiografías simples y con trazo de bario para evaluar el grado de compresión de la laringe o de la tráquea por el bocio. La cirugía no debe demorarse indebidamente, porque la hemorragia en el bocio nodular puede producir compresión traqueal y asfixia.¹²⁷

FORMAS CLINICAS DEL CANCER TIROIDEO

El cáncer del tiroides no es común, pero deberá pensarse en él cuando se encuentre un abultamiento en la glándula. Las formas de neoplasia se diferencian por algunas características importantes.¹²⁸

Cáncer papilar y folicular

El cáncer papilar de la tiroides se presenta sobre todo entre los 10 y los 50 años de edad,¹²⁹ con frecuencia se manifiesta por lesiones indoloras, que tienden a invadir los ganglios linfáticos regionales y son de lento crecimiento tanto en la glándula como en los sitios metastásicos. Las diferencias histológicas entre las lesiones benignas y malignas pueden desafiar al patólogo más experimentado, son características definitivas de malignidad la invasión de la cápsula o los vasos sanguíneos y la presencia de metástasis.

Los carcinomas foliculares puros son mucho menos comunes y es igualmente difícil diferenciar entre las lesiones benignas o malignas. Estos tumores tienden a invadir el hueso por vía hematogénica, donde producen lesiones líticas y fracturas patológicas. Las lesiones son más frecuentes en columna vertebral, cráneo y pelvis, causando síntomas que son los que orillan al paciente a buscar atención médica. Las

lesiones glandulares pequeñas pueden pasar desapercibidas, en parte porque el enfermo presente dolor intenso por alguna fractura, que le impida sentarse para ser examinado del cuello. Las personas menores de 40 años con carcinoma folicular tienden un promedio de supervivencia más alto que los individuos de mayor edad; en una serie, los pacientes menores de 40 años tuvieron una tasa de curación del 86 por ciento, mientras que en los mayores de 60 años la tasa de curación fue del 26 por ciento.¹³⁰ Los individuos menores de 40 años también presentan un promedio de supervivencia más prolongado que los pacientes de mayor edad.

Más comunes que los tumores puramente papilares o foliculares son los mixtos con patrón folicular y papilar. Este tipo de tumoraciones muestran gran variabilidad en el aspecto de la lesión primaria, entre el foco primario y las metástasis, y entre las propias metástasis. Su comportamiento se parece a los tumores papilares, con crecimiento lento, recurrencia local y ocasionalmente metástasis pulmonares. Las metástasis óseas, tan comunes en los tumores con patrón folicular (llamados adenomas benignos metastatizantes) son menos frecuentes en tumoraciones mixtas donde se encuentra patrón folicular.

El tumor de células de Hürthle es el tipo menos frecuente y estudiado en su comportamiento. Suele desarrollarse en personas mayores de 50 años y puede ser benigno o maligno. Se evalúa y trata de la misma forma que los otros tumores.¹³¹

Cáncer medular de tiroides

El carcinoma medular de tiroides es un tumor diferenciado, que corresponde a cerca del tres por ciento de todas las tumoraciones tiroideas. No se deriva de las células foliculares, sino de las parafoliculares, diferentes desde el punto de vista embriológico y que son las productoras de la tirocalcitonina.^{132,133}

La stirpe distintiva del carcinoma medular de tiroides fue reconocida por primera vez en 1959;¹³⁴ previamente se había interpretado como un carcinoma papilar o anaplásico de tiroides. El carcinoma medular tiene dos patrones clínicos: lesiones unifocales que se presentan en forma esporádica en personas de edad avanzada (75 por ciento de los casos) y tumoraciones bilaterales que se originan de focos hiperplásicos en las porciones medias de ambos lóbulos tiroideos. La variante bilateral se asocia con frecuencia con feocromocitomas que tienden a ser bilaterales y malignos. La combinación de carcinoma medular de tiroides con feocromocitoma constituye un trastorno autosómico dominante conocido como neoplasia endócrina múltiple tipo II (MEN II en inglés, o NEM II). Existen dos variantes de este síndrome: en uno, el tipo IIA que es causado por un defecto en el cromosoma 10, los dos tumores endócrinos se asocian con hiperplasia de la paratiroides; en el otro, llamado tipo IIB o III, las alteraciones se acompañan de defectos neuroectodérmicos y facies característica.

Los síndromes asociados con carcinoma medular de tiroides presentan clínicamente elevación asintomática de la calcitonina sérica, diarrea intratable, síndrome de Cushing debido a exceso de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y síndrome carcinoide.

En ambas variedades familiares de NEM II, el cáncer medular produce grandes cantidades de tirocalcitonina; esa sobreproducción puede demostrarse a menudo en condiciones basales, pero en ocasiones requiere pruebas de provocación con infusión de calcio, glucagon o pentagastrina. De esta forma, el ensayo de calcitonina tiene varias aplicaciones clínicas: confirmación de que un nódulo tiroideo es un carcinoma medular, confirmación de curación después de la cirugía y detección bastante sensible de lesiones residuales o recurrencia de la enfermedad después de la cirugía. Posiblemente la aplicación más interesante sea el estudio de los parientes en primera línea de los pacientes afectados por la enfermedad. A través de esta prueba, individuos sin bocio han sido diagnosticados y curados quirúrgicamente de la enfermedad, antes de que el tumor fuera palpable.^{135,136} Este es un ejemplo interesante del diagnóstico y tratamiento de una enfermedad silenciosa pero importante, mediante la combinación del estudio genético y las pruebas de estimulación endócrina. Como resultado de este método, la supervivencia es mayor en la forma familiar, en la cual los tumores suelen medir menos de 3 cm cuando se realiza el diagnóstico, que en la forma esporádica.¹³⁷

Cáncer indiferenciado de tiroides

Aunque la enfermedad de Hodgkin, algunos trastornos linfoproliferativos y otros cánceres, pueden dar metástasis a la tiroides, en ocasiones pueden originarse neoplasias altamente indiferenciadas de la tiroides.¹³⁸ Estas son de rápido crecimiento y la invasión local produce estrangulación u obstrucción esofágica, y la muerte dentro de los 6 a 12 meses después de haberse hecho el diagnóstico. Los pacientes presentan una tumoración de crecimiento rápido, que se asocia a estridor laríngeo, disfonía o ambas. El examen físico demuestra la presencia de bocio con extensión irregular a los tejidos vecinos. El pronóstico es grave, a pesar de la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia complementarias.

PATOGENIA DEL CÁNCER TIROIDEO

La aplicación de las técnicas de biología molecular ha mostrado algunas correlaciones sospechosas entre algunos oncogenes y la patogenia del cáncer de tiroides.^{139,140} Sin embargo, la implicación clínica más importante se relaciona con la exposición a radiación durante la infancia. Los individuos que recibieron radioterapia en el cuello durante la niñez, usualmente por trastornos inflamatorios benignos o infecciones, tuvieron un incremento significativo en la incidencia del cáncer de tiroides.¹⁴¹ Existe una correlación directa entre la dosis de radiación recibida y la aparición de una neoplasia tiroidea. Otros factores predisponentes incluyen el sexo femenino y la exposición a radiación a una edad menor.¹⁴² Es muy importante determinar en todos los pacientes el antecedente de radiación en cabeza y cuello durante la infancia. Aunque muchos de ellos no conocen los detalles o el antecedente de dicho tratamiento en la infancia, su efecto sobre la incidencia del cáncer se observa o se hace evidente hasta 40 años después. Si existe el antecedente, se justifica una exploración física cuidadosa del cuello, incluyendo la inspección y palpación mientras el paciente traga una taza llena de agua. En base al antecedente positivo y al hallazgo a la palpación, los pacientes pueden clasificarse en uno de los tres grupos siguientes:

Categoría 1 Los individuos que pertenecen a esta categoría son los que tienen el antecedente de

radioterapia sin nódulos palpables en el cuello. Se recomienda la realización de gamagrama con pertecnecato de ^{99m}Tc o con ^{123}I . Si se identifica una zona "frío", la repetición del examen físico puede detectar el nódulo, en tal caso el paciente se reclasificaría en la categoría 2. Algunos médicos recomiendan la cirugía para los pacientes con nódulos que sólo fueron detectados en el gamagrama; otros prefieren la supresión tiroidea y vigilancia regular.

Categoría 2 El antecedente de radioterapia y la presencia de uno o más nódulos palpables colocan al paciente dentro de esta categoría. Estos enfermos deberán someterse a un gamagrama tiroideo; si se encuentra un nódulo hiperfuncionante, está indicado el estudio del hipertiroidismo, pero la cirugía no es necesaria; si se descubre sólo un nódulo frío, puede utilizarse la citología por aspiración con aguja fina como guía para el tratamiento.¹⁴³ Cuando puede descartarse la presencia de cáncer, el paciente debe recibir dosis supresoras de tiroxina y ser revisado cada año. Cuando no es posible descartar la presencia de cáncer o existen múltiples nódulos, se recomienda la exploración quirúrgica y el estudio histopatológico transoperatorio.

Categoría 3 Los casos con bocio difuso pero sin nódulos palpables están en la categoría 3. La función tiroidea deberá ser definida mediante las pruebas adecuadas, con titulación de anticuerpos (para tiroiditis de Hashimoto) y gamagrama con pertecnecato de ^{99m}Tc o ^{123}I . Si el gamagrama no demuestra nódulos, está indicada la supresión tiroidea con reexaminación de los nódulos en seis meses. Si se encuentra un nódulo reciente, está indicada la cirugía. Si el gamagrama inicial muestra una zona fría, pero no se palpa un nódulo, debe realizarse supresión con hormonas tiroideas, con otra evaluación después de seis meses; si aparece un nódulo, está indicado realizar cirugía.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON UN NODULO TIROIDEO

El problema clínico principal que plantea el descubrimiento de un nódulo tiroideo único, es la posibilidad de que dicho nódulo pudiera ser neoplásico. Aunque el bocio es común, el cáncer es poco frecuente y el reto es identificar a los enfermos que requieren cirugía, evitando operaciones innecesarias.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Una vez que se palpa un nódulo, está indicado el gamagrama tiroideo. Por lo general se utiliza el pertecnecato de ^{99m}Tc por su baja dosis de radiación (0.1 cGy [0.1rad] para la tiroides contra 100 a 200 cGy [100 a 200 rads] de un gamagrama con ^{131}I). Se ha intentado el uso de inyección percutánea de etanol, pero en la actualidad no está muy disponible ni claramente indicada.¹⁴⁷ Si el nódulo es caliente no se requiere mayor estudio, a menos de que el sujeto sea hipertiroides, en cuyo caso está indicada la supresión quirúrgica o con radioisótopos del nódulo. Si el nódulo es frío, la investigación con ultrasonido ayudará a diferenciar entre tumoraciones quísticas, sólidas y de consistencia mixta. Las lesiones quísticas menores de 4 cm son benignas en la mayoría de los casos, y la aspiración por punción percutánea es el tratamiento adecuado. Las masas mixtas y sólidas pueden contener un carcinoma en su interior, sin que el ultrasonido pueda determinarlo. La radiografía de tejidos blandos demuestra en forma definitiva la presencia de un carcinoma en el raro caso que se encuentren calcificaciones microscópicas de los cuerpos de psammoma. Otros marcadores tumorales hormonales, que no sean la elevación de calcitonina en el cáncer medular, no resultan fidedignos. Los niveles séricos de tiroglobulina

se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con cáncer tiroideo, pero también se pueden encontrar altos en individuos con tiroiditis y enfermedad de Graves, por lo que no es una característica determinante en el diagnóstico diferencial [ver figura 6].

Figura 6
Estudio de un nódulo tiroideo

La secuencia de los estudios no invasivos descrita hasta ahora es muy laboriosa e inexacta. Produce más tiroidectomías que las necesarias, ya que en la cirugía planeada con este protocolo sólo cerca del cinco al 10 por ciento de los nódulos son positivos para cáncer. Como consecuencia, está aumentando el uso de la biopsia con aguja fina y la citología por aspiración.^{148,149} Para obtener varias muestras para estudio citológico se utiliza una jeringa y una aguja de pequeño calibre, con o sin guía ultrasonográfica. Esta técnica puede utilizarse para estudiar lesiones consideradas sospechosas después de la gamagrafía y la ecografía, o puede utilizarse como el primer procedimiento, omitiendo otros estudios.¹⁵⁰ En una revisión de los datos acumulados en siete series grandes en las que se empleó la aspiración con aguja fina, citólogos experimentados reportaron un 69 por ciento de las lesiones como benignas, 10 por ciento como sospechosas, 4 por ciento como malignas y 17 por ciento como no diagnósticas. Existe el acuerdo general de que el paciente con resultado sospechoso o maligno debe someterse a cirugía. Si se considera a la cirugía como adecuada también para los hallazgos no diagnósticos, la sensibilidad general de la aspiración con aguja fina es del 83 por ciento (varía entre el 65 y el 98 por ciento) y su especificidad global será de 92 por ciento (de 72 a 100 por ciento), lo que proporciona una exactitud diagnóstica del 95 por ciento. Cuando se emplea la aspiración con aguja fina como una guía, 25 por ciento menos pacientes son sometidos a cirugía por nódulos únicos y en el doble (i.e., 30 por ciento en lugar del 15 por ciento) se detecta cáncer. Debido a la exactitud diagnóstica y a una reducción de alrededor del 25 por ciento en el costo de la atención, la aspiración con aguja fina se ha convertido en el método diagnóstico de elección para los pacientes con un nódulo único.¹⁵¹ Si no se cuenta con un cirujano ni un citólogo experto, este enfoque provoca más cirugías, pero también detecta casi todos los cánceres.

Los detalles del tratamiento del cáncer tiroideo van más allá de los objetivos de este capítulo.¹⁵²⁻¹⁵⁷ Los principios básicos no difieren del manejo de otras enfermedades malignas, pero algunos aspectos especiales son dignos de mención. El cáncer de tiroides en gente joven es una enfermedad de curso lento, indolora y con un pronóstico favorable; como resultado de esto, aunque la cirugía es el tratamiento inicial en todos los casos, la disección radical de cuello ha sido sustituida por un método más conservador y menos desfigurador. Después de extirpar la lesión primaria los pacientes se tratan con dosis de supresión de tiroxina, con un seguimiento regular para identificar cualquier recurrencia palpable en el cuello o cualquier enfermedad detectada radiológicamente en los pulmones. Los carcinomas funcionales de la tiroides pueden captar yodo radiactivo y, en casos favorables, responder a dosis de radiación aplicadas en esta forma. En resumen, la responsabilidad del médico consiste en la identificación de los nódulos tiroideos y en la búsqueda del antecedente de radioterapia en el cuello.

Síndrome del eutiroides enfermo

En pacientes con enfermedades graves no tiroideas se encuentran una gran variedad de resultados anormales de las pruebas de función tiroidea, estos pacientes son llamados eutiroides enfermos. Se observa elevación de la T_4 debida a incrementos en la TBG y disminución en la T_4 por descenso en los niveles de TBG o defectos en su fijación. La alteración más frecuente en una prueba tiroidea es la disminución en los niveles de T_3 , que con frecuencia son mucho más bajos que los observados en la mayoría de los casos de mixedema.¹⁵⁸ Este trastorno es causado por menor actividad de la dehidrogenasa tipo I y se refleja por aumento en el valor de rT_3 . Sin embargo, las cifras de TSH no se elevan e incluso pueden ser menores de lo normal; el que la TSH no aumente a pesar de niveles disminuidos de T_4 y T_3 se atribuye a tratamiento con dopamina o esteroides. Sin embargo, no existe una manera definitiva de demostrar falla hipotalámica o hipofisiaria temporal porque no es posible estar seguro del nivel real de tiroxina libre. La reducción progresiva de la concentración de T_4 se asocia con un aumento en la mortalidad. Los pacientes que sobreviven después de la enfermedad grave suelen presentar un periodo de dos a cuatro semanas durante el cual el nivel de TSH se encuentra aumentado antes de normalizarse.

Debido a que las alteraciones del síndrome del eutiroides enfermos son frecuentes, es muy difícil establecer el diagnóstico de un trastorno primario de la tiroides en el enfermo grave y desnutrido. Si el nivel de TSH es menor de 0.01 mU/L y la concentración de T_3 no está disminuida, puede sospecharse hipertiroidismo oculto; si la concentración de TSH es mayor de 20 mU/L, puede pensarse en hipotiroidismo primario. A menos de que exista deterioro clínico o que la historia clínica y el examen físico den evidencias de enfermedad tiroidea previa, el clínico debe esperar a que la enfermedad aguda mejore antes de instituir tratamiento tiroideo.

Reconocimientos

Figuras 2, 5 y 6 Albert Miller

Figura 4 Gae Xavier.

Bibliografía

1. Larsen PR, Ingbar SH: The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Wilson JD, Foster DW, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992, p 357
2. Berry MJ, Larsen PR: The role of selenium in thyroid hormone action. *Endocr Rev* 13:207, 1992
3. Magner JA: Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr Rev* 11:354, 1990
4. Nagayama Y, Rapoport B: The thyrotropin receptor 25 years after its discovery: new insight after its molecular cloning. *Mol Endocrinol* 6:145, 1992
5. Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW: Molecular biology of thyrotropin. *Endocr Rev* 10:459, 1989
6. Hodin RA, Lazar MA, Winttrnan BI, et al: Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary-specific. *Science* 244:76, 1989
7. Lazar MA: Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 14:184, 1993
8. Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240:889, 1988
9. Samuels HH, Forman BM, Horowitz ZD, et al: Regulation of gene expression by thyroid hormone. *J Clin Invest* 81:957, 1988
10. Franklyn JA, Sheppard MC: Thyroid and steroid hormone regulation of protooncogene expression. *TEM* 1:35, 1989
11. Stockigt JR: Hyperthyroxinemia secondary to drugs and acute illness. *endocrinologist* 3:67, 1993
12. DeGroot LJ, Mayor G: Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Am J Med* 93:558, 1992

13. Ekins R: The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. Clin Chem 38:1289, 1992
14. Van Herle AJ: Serum thyroglobulin measurement in the diagnosis and management of thyroid disease. Thyroid Today 4(2):1, 1981
15. Van Coevorden A, Laurent D, Decoster C, et al: Decreased basal and stimulated thyrotropin secretion in healthy elderly men. J Clin Endocrinol Metab 69:177, 1989
16. Nicoloff JT, Spencer CA: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. J Clin Endocrinol Metab 71:553, 1990
17. Pollock MA, Jones A: Laboratory based study of undetectable thyroid stimulating hormone. J Clin Pathol 42:1237, 1989
18. Ehrmann DA, Sarne DH: Serum thyrotropin and the assessment of thyroid status. Ann Intern Med 110:179, 1989
19. Ehrmann DA, Weinberg M, Sarne DH: Limitations to the use of a sensitive assay for serum thyrotropin in the assessment of thyroid status. Arch Intern Med 149:369, 1989
20. Ramsay 1: Drug and non-thyroid induced changes in thyroid function tests. Postgrad Med J 61:375, 1985
21. Sandler MP, Patton JA, Ossoff RH: Recent advances in thyroid imaging. Otolaryngol Clin North Am 23:251, 1990
22. Ross DS, Daniels GH, Gouveia D: The use and limitations of a chemiluminescent thyrotropin assay as a single thyroid function test in an out-patient endocrine clinic. J Clin Endocrinol Metab 71:764, 1990
23. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, et al: Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. J Clin Endocrinol Metab 70:453, 1990

24. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, et al: American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. JAMA 263:1529, 1990
25. Helfand M, Crapo LM: Screening for thyroid disease. Ann Intern Med 112:840, 1990
26. Carter JA, Utiger RD. The ophthalmopathy of Graves' disease. Annu Rev Med 43:487, 1992
27. Furmaniak J, Rees smith B: Immunity to the thyroid-stimulating hormone receptor. Springer semin Immunopathol 14:309, 1993
28. McKenzie JM, Zakarija M: The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurements. J Clin Endocrinol Metab 69:1093, 1989
29. DeGroot LJ, Quintans J: The causes of autoimmune thyroid disease. Endocr Rev 10:537, 1989
30. O'Connor G, Davies TF: Human autoimmune thyroid disease. TEM 1-266, 1990
31. Volpe R: The pathophysiology of autoimmune thyroid disease. Endocr Regul 25:187, 1991
32. Woeber KA: Thyrotoxicosis and the heart. N Engl J Med 327:94, 1992
33. Greenwood RM, Daly JG, Himsworth RL: Hyperthyroidism and the impalpable thyroid gland. Clin Endocrinol (Oxf) 22:583, 1985
34. Ikram H: The nature and prognosis of thyrotoxic heart disease. Q J Med 54:19, 1985
35. Griffin MA, Solomon DH: Hyperthyroidism in the elderly. J Am Geriatr Soc 34:887, 1986

36. Ford HK, Cooke RR, Keightley EA, et al: Serum levels of free and bound estosterone in hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 36:187, 1992
37. Ober KP: Thyrotoxic periodic paralysis in the United States: report of 7 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 71:109, 1992
38. Dumont JE, Maenhaut C, Lamy F: Control of thyroid cell proliferation and goitrogenesis. Trends Endocrinol Metab 3:12, 1992
39. Elte JWF, Bussemaker JK, Haak A: The natural history of euthyroid multinodular goitre. Postgrad Med J 66:186, 1990
40. Lerro S, Losa M, Trisorio MT, et al: Free thyroid hormone levels and TSH response to TRH in patients with autonomous thyroid adenomata and normal T3 and T4. Clin Endocrinol (Oxf) 23:373, 1985
41. Fradkin JE, Wolff J: Iodide-induced thyrotoxicosis. Medicine (Baltimore) 62:1, 1983
42. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, et al: Amiodarone and thyroid hormone action. Clin Endocrinol (Oxf) 22:257, 1985
43. Georges J-L, Normand J-P, Lenormand M-E, et al. Life-threatening thyrotoxicosis induced by amiodarone in patients with benign heart disease. Eur Heart J 13:129, 1992
44. Martino E, Aghini-Lombardi F, Lippi F, et al: Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. J Nucl Med 6:1402, 1985
45. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. Am J Obstet Gynecol 167:648, 1992

46. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al: The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1333, 1992
47. Daughaday WH: Thyrotoxicosis after thyroidectomy: iatrogenic or factitious? *Hosp Pract* 21(9A):73, 1986
48. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al: Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 102:2155, 1992
49. Wynne AG, Gharib H, Scheithauer BW, et al: Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients. *Am J Med* 92:15, 1992
50. Grisoli F, Leclercq T, Winteler J-P, et al: Thyroid stimulating hormone, pituitary adenomas and hyperthyroidism. *Surg Neurol* 25:361, 1986
51. Khir ASM: Suspected thyrotoxicosis. *Br Med J* 290:916, 1985
52. Evans M, Croxson MS, Wilson TM, et al: The screening of patients with suspected thyrotoxicosis using a sensitive TSH radioimmuno assay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:445, 1985
53. Laurberg P, Hansen PEB, Iversen E, et al: Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 111:39, 1986
54. Roti E, Gardini E, Minelli R, et al: Methimazole and serum thyroid hormone concentrations in hyperthyroid patients: effects of single and multiple daily doses. *Ann Intern Med* 111:181, 1989
55. Cooper DS: Which anti-thyroid drug? *Am J Med* 80:1165, 1986 56.
56. Tjøtterman TH, Karlsson FA, Bengtsson M, et al: Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 316:15, 1987

57. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 98:26, 1983
58. Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al: Administration of thyroxine in treated Graves' disease: effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 324:947, 1991
59. Hirota Y, Tamai H, Hayashi Y, et al: Thyroid function and histology in forty-five patients with hyperthyroid Graves' disease in clinical remission more than ten years after thionamide drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 62:165, 1986
60. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, et al: Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 70:675, 1990
61. Winsa B, Dahlberg PA, Jansson R, et al: Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 122:622, 1990
62. Geffner DL, Hershman JM: 13-Adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 93:61, 1992
63. Toft AD, Irvine WJ, Sinclair I, et al: Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis: a report of 100 cases treated with propranolol before operation. *N Engl J Med* 298:643, 1978
64. Zonszein J, Santangelo RP, Mackin JP, et al: Propranolol therapy in thyrotoxicosis: a review of 84 patients undergoing surgery. *Am J Med* 66:411, 1979
65. Peden NR, Browning MCK, Feely J, et al: The clinical and metabolic responses to early surgical treatment for hyperthyroid Graves' disease: a comparison of three pre-operative treatment regimens. *Q J Med* 56:579, 1985
66. O'Doherty MJ, Kettle AG, Eustance CNP, et al: Radiation dose rates from adult patients receiving ¹³¹I therapy for thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun* 14:160, 1993

67. Graham GD, Burman KD: Radioiodine treatment of Graves' disease. *Ann Intern Med* 105:900, 1986
68. Hennemann G, Krenning EP, Sankaranarayanan K: Place of radioactive iodine in treatment of thyrotoxicosis. *Lancet* 1:1369, 1986
69. Franklyn J, Sheppard M: Radioiodine for hyperthyroidism: perhaps the best option. *BMJ* 305:727, 1992
70. Goolden AWG, Stewart JSW: Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 24:217, 1986
71. Sridama V, McCormick M, Kaplan EL, et al: Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 311:426, 1984
72. Solomon B, Gliroer D, LaGasse R, et al: Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1518, 1990
73. Burrow GN: Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 14:194, 1993
74. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, et al: Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med* 304:525, 1981
75. Burrow GN: The management of thyrotoxicosis in pregnancy. *N Engl J Med* 313:562, 1985
76. Hashizume K, Ichikawa K, Nishii Y, et al: Effect of administration of thyroxine on the risk of postpartum recurrence of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 75:6, 1992
77. Singer PA: Will postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism become a thing of the past? (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 75:5A, 1992
78. Roth RN, McAuliffe MJ: Hyperthyroidism and thyroid storm. *Emerg Med Clin North Am* 7:873, 1989

79. Burger AG, Philippe J: Thyroid emergencies. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6:77, 1992
80. Smallridge RC: Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med* 20:276, 1992
81. Wu S-Y, Shyh T-P, Chopra IJ, et al: Comparison of sodium ipodate (Oragrafin) and propylthiouracil in early treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 54:630, 1982
82. Roti E, Robuschi G, Gardini E, et al: Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:305, 1988
83. Amino N, Mori H, Iwatani Y, et al: High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 306:849, 1982
84. Perros P, Kendall-Taylor P: Pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Trends Endocrinol Metab* 4:270, 1993
85. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, et al: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 326:1733, 1992
86. Utiger RD: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 326:1772, 1992
87. Sridama V, DeGroot LJ: Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 87:70, 1989
88. Glinoe D, Etienne-Decerf J, Schrooven M, et al: Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 111:30, 1986
89. Bahn RS, Garrity JA, Gorman CA: Diagnosis and management of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 71:559, 1990

90. Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L: Natural history of primary myxedema. *Am J Med* 79:91, 1985
91. Hawthorne GC, Campbell NPS, Geddes JS, et al: Amiodarone-induced hypothyroidism. *Arch Intern Med* 145:1016, 1985
92. Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al: Primary myxedema with thyrotrophin-binding inhibitor immunoglobulins. *Ann Intern Med* 103:26, 1985
93. Mazzaferri EL: Adult hypothyroidism: I. Manifestations and clinical presentation. *Postgrad Med* 79:64, 1986
94. Subclinical hypothyroidism (editorial). *Lancet* 1:251, 1986
95. Cooper DS, Halperin R, Wood LC, et al: L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 101:18, 1984
96. Mazzaferri EL: Adult hypothyroidism: II. Causes, laboratory diagnosis, and treatment. *Postgrad Med* 79:75, 1986
97. Bigos ST, Ridgway EC, Kourides IA, et al: Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 46:317, 1978
98. Honbo KS, Van Herle AJ, Kellett KA: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med* 64:782, 1978
99. Sawin CT, Geller A, Hershman JM, et al: The aging thyroid: the use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 261: 2653, 1989
100. Krugman LG, Hershman JM, Chopra IJ, et al: Patterns of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients taken off chronic thyroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 41:70, 1975

101. Vagenakis AG, Braverman LE, Azizi F, et al: Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-sup-pression therapy. *N Engl J Med* 293:581, 1975
102. Roti E, Minelli R, Gardini E, et al: The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 14:401, 1993
103. Kabadi UM: Optimal daily levothyroxine dose in primary hypothy- roidism: its relation to pretreatment thyroid hormone indexes. *Arch Intern Med* 149:2209, 1989
104. Helfand M, Crapo LM: Monitoring therapy in patients taking levothyroxine. *Ann Intern Med* 113:450, 1990
105. Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, et al: Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 113:265, 1990
106. Franklyn JA, Sheppard MC: The thyroid and osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 3:113, 1992
107. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, et al: Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med* 91:5, 1992
108. Becker C: Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery by pass surgery. *Endocr Rev* 6:432, 1985
109. Murkin JM: Anesthesia and hypothyroidism: a review of thyroxine physiology, pharmacology, and anesthetic implications. *Anesth Analg* 61:371, 1982
110. Figge J, Dluhy RG: Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med* 113:553, 1990
111. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, et al: Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91, 1990

112. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al: Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81:349, 1993
113. Utiger RD: Therapy of hypothyroidism: when are changes needed? (editorial). *N Engl J Med* 323:126, 1990
114. Jordan RM: Myxedema coma: the prognosis is improving. *Endocrinologist* 3:149, 1993
115. Hylander B, Rosenqvist U: Treatment of myxoedema coma-factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 108:65, 1985
116. Holvey DN, Goodner CJ, Nicoloff JT , et al: Treatment of myxedema coma with intravenous thyroxine. *Arch Intern Med* 113:139, 1964
117. Bagchi N, Brown TR, Parish RF: Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: a study in an urban US community. *Arch Intern Med* 150:785, 1990
118. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al: The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 145:1386, 1985
119. Refetoff S: Clinical and genetic aspects of resistance to thyroid hormone. *Endocrinologist* 2:261, 1992
120. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ: The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 14:348, 1993
121. Jameson JL: Thyroid hormone resistance: pathophysiology at the molecular level (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 74:708, 1992
122. Takasu N, Yamada T, Takasu M, et al: Disappearance of thyrotro-pin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 326:513, 1992

123. Walfish PG , Meyerson J, Provias JP, et al: Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. J Endocrinol Invest 15:265, 1992
124. Othman S, Phillips DIW, Parkes AB, et al: A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf) 32:559, 1990
125. Rojeski MT, Gharib H: Nodular thyroid disease. N Engl J Med 313:428, 1985
126. Hamburger JI: Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 50:1089, 1980
127. Humphrey ML, Burman KD: Retrosternal and intrathoracic goiter. Endocrinologist 2:195, 1992
128. Kaplan MM: Thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 19:1, 1990
129. Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 19:545, 1990
130. Crile G Jr, Pontius KI, Hawk WA. Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. Surg Gynecol Obstet 160:409, 1985
131. Chetty R: Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland revisited. Aust N Z J surg 62:802, 1992
132. Pommier RF, Brennan MF: Medullary thyroid carcinoma. Endocrinologist 2:393, 1992
133. Gagel RF, Robinson MF, Donovan DT, et al: Medullary thyroid carcinoma: recent progress. J Clin Endocrinol Metab 76:809, 1993

134. Hazard JB, Hawk W A, Crile G Jr: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab 19:152, 1959
135. Kaplan MM, stall GM, Cummings T, et al: High-sensitivity serum calcitonin assays applied to screening for thyroid Cell disease in multiple endocrine neoplasia type 2A. Henry Ford Hosp Med J 40:227, 1992
136. Emerson CH, Veronikis IE: Medullary thyroid carcinoma-an un-common cause of thyroid nodules but an important cause of thyroid neoplasms. Mayo Clin Proc 67:1006, 1992
137. Bergholm U, Adami H-o, Bergstrom R, et al: Long-term survival in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma with special reference to clinical characteristics as prognostic factors. Acta Chir Scand 156:37, 1990
138. Swamy Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al: Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 121 cases. Cancer 66:321, 1990
139. Frauman AG, Moses AC: Oncogenes and growth factors in thyroid carcinogenesis. Endocrinol Metab Clin North Am 19:479, 1990
140. Fagin JA: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 75:1398, 1992
141. Schneider AB, Shore-Freedman E, Weinstein RA: Radiation-induced thyroid and other head and neck tumors: occurrence of multiple tumors and analysis of risk factors. J Clin Endocrinol Metab 63:107, 1986
142. Schneider AB: Thyroid nodules following childhood irradiation: a 1989 update. Thyroid Today 12:1, 1989
143. DeGroot LJ: Diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. J Clin Endocrinol Metab 69:925, 1989
144. Ridgway EC: Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. J Clin Endocrinol Metab 74:231, 1992

145. Sheppard MC, Franklyn JA: Management of the single thyroid nodule. Clin Endocrinol (Oxf) 37:398, 1992
146. Gharib H, Mazzaferri EL: A strategy for the solitary thyroid nodule. Hosp Pract 27(9A):53, 1992
147. Monzani F, Goletti O, Caraccio N, et al: Percutaneous ethanol injection treatment of autonomous thyroid adenoma: hormonal and clinical evaluation. Clin Endocrinol (Oxf) 36:491, 1992
148. Altavilla G, Pascale M, Nenci I: Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. Acta Cytol 34:251, 1990
149. Gelderblom AJ, Hoek Wvd, Lips PTAM, et al: A study of the importance of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of the solitary thyroid nodule. Neth J Med 36:13, 1990
150. Kohse L: Rational, cost-effective workup for thyroid nodules. Cleve Clin J Med 57:115, 1990
151. Gharib H, Goellner JR: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid:an appraisal. Ann Intern Med 118:282, 1993
152. Mazzaferri EL: Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? Mayo Clin Proc 66:105, 1991
153. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 66:11, 1991
154. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 61:978, 1986
155. Schneider AB, Recant W, Pinsky SM: Radiation-induced thyroid carcinoma. Ann Intern Med 105:405, 1986
156. Beldet L, Manderscheid J-C, Gliouer D, et al: The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988: results of an international survey. Acta Endocrinol (Copenh) 120:547, 1989

157. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75:714, 1992

158. Wong TK, Hershman JM: Changes in thyroid function in nonthyroid illness. *Trends Endocrinol Metab* 3:8, 1992

Figuras

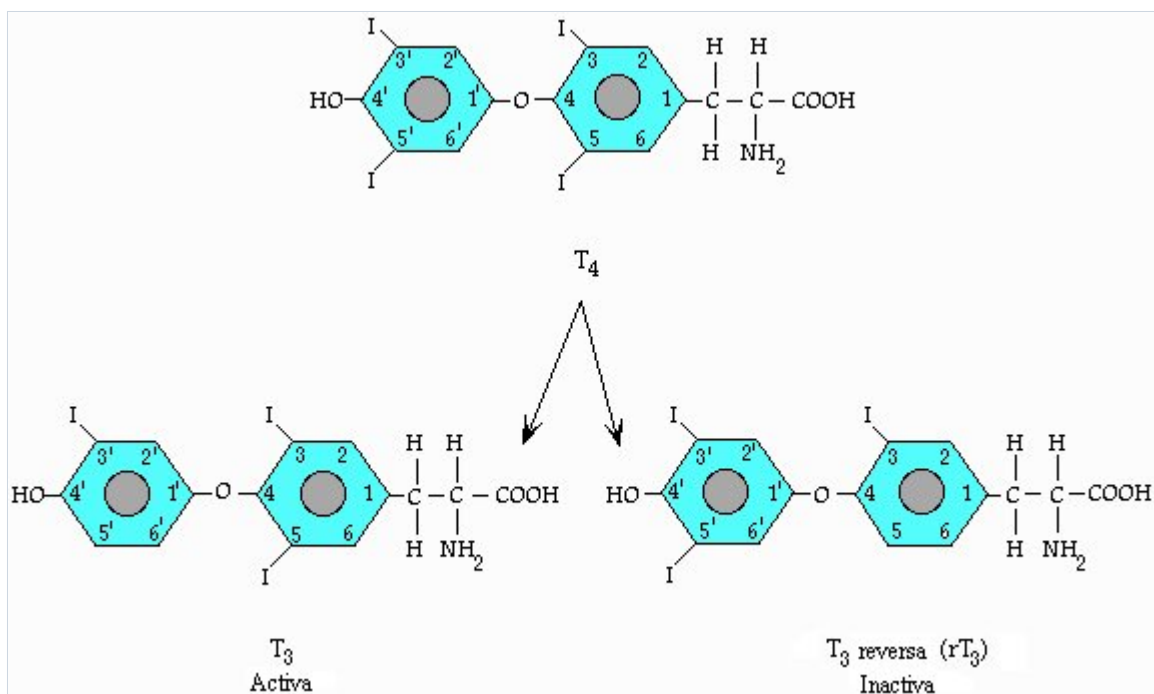


Figura 2 Monodesyodinación de T₄ El yodo puede ser removido (monodesyodinación) de la molécula T₄ (arriba) para formar T₃ (izquierda) o rT₃ (derecha). La T₃ es fisiológicamente activa, mientras que la rT₃ es inactiva. Los radioinmunoensayos séricos solamente miden T₃, se necesitan pruebas especiales para medir rT₃.

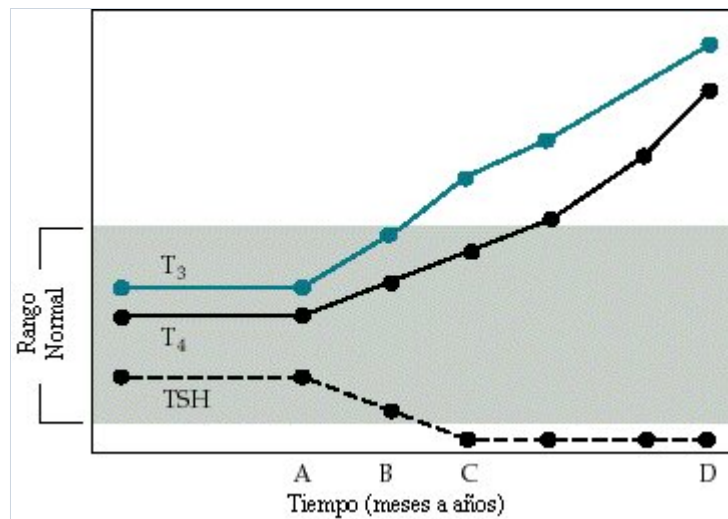


Figura 4 Niveles de T₄, T₃ y TSH en el hipertiroidismo El hipertiroidismo incipiente sin datos evidentes de la enfermedad, puede manifestarse por agravamiento de los síntomas cardíacos, sobre todo en los ancianos. Las concentraciones de T₄ (curva continua en negro), T₃ (curva continua en azul) y TSH (curva punteada en negro) son normales al inicio de la enfermedad. Posteriormente se presenta un aumento ligero en las concentraciones de hormonas tiroideas, que es suficiente para agravar los síntomas cardíacos. En esta etapa (B), la T₄ puede estar en el límite superior normal y la T₃ un poco elevada, lo que dificulta el diagnóstico. Sin embargo, es característico que en esta etapa la concentración de TSH esté disminuida y su medición con la prueba de TSH sensible puede establecer el diagnóstico. Es importante medir las dos hormonas tiroideas para detectar el hipertiroidismo primario en esta etapa de la enfermedad. En pacientes sin síntomas cardíacos, el hipertiroidismo no suele detectarse hasta que la T₄ y la T₃ están muy por arriba del rango normal (C) y los síntomas tirotóxicos son evidentes.

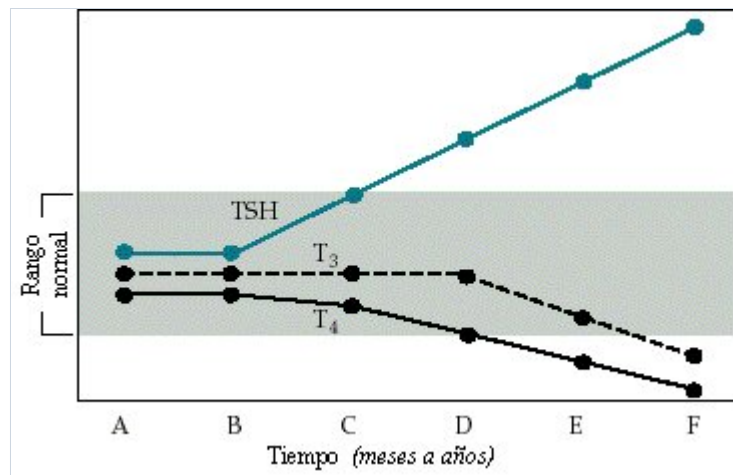


Figura 5 Desarrollo de la tiroiditis autoinmune A medida que evoluciona la tiroiditis autoinmune se altera el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH), de T₄ y de T₃. En el punto A, la función tiroidea es normal. En el punto B la función tiroidea es normal pero están presentes anticuerpos antitiroideos e infiltración linfocítica: en esta etapa la tiroides puede palparse aumentada de tamaño. En C, el nivel de T₄ es ligeramente bajo y el de TSH está en el límite normal superior, sin un trastorno clínico aparente; sin embargo, la administración de TRH inducirá una respuesta exagerada de la TSH. En el punto D, el nivel de T₄ está en el límite normal inferior o es bajo, el valor de TSH está aumentado y es probable que se encuentren síntomas de hipotiroidismo. En el punto E, el nivel de T₄ está muy disminuido y el paciente suele presentar sintomatología notable; no obstante, el valor de T₃ en suero aún se encuentra dentro de límites normales. En F, todas las pruebas son normales y puede ocurrir mixedema importante. La respuesta de la TSH a la inyección de TRH cambia al progresar el deterioro de la tiroides.

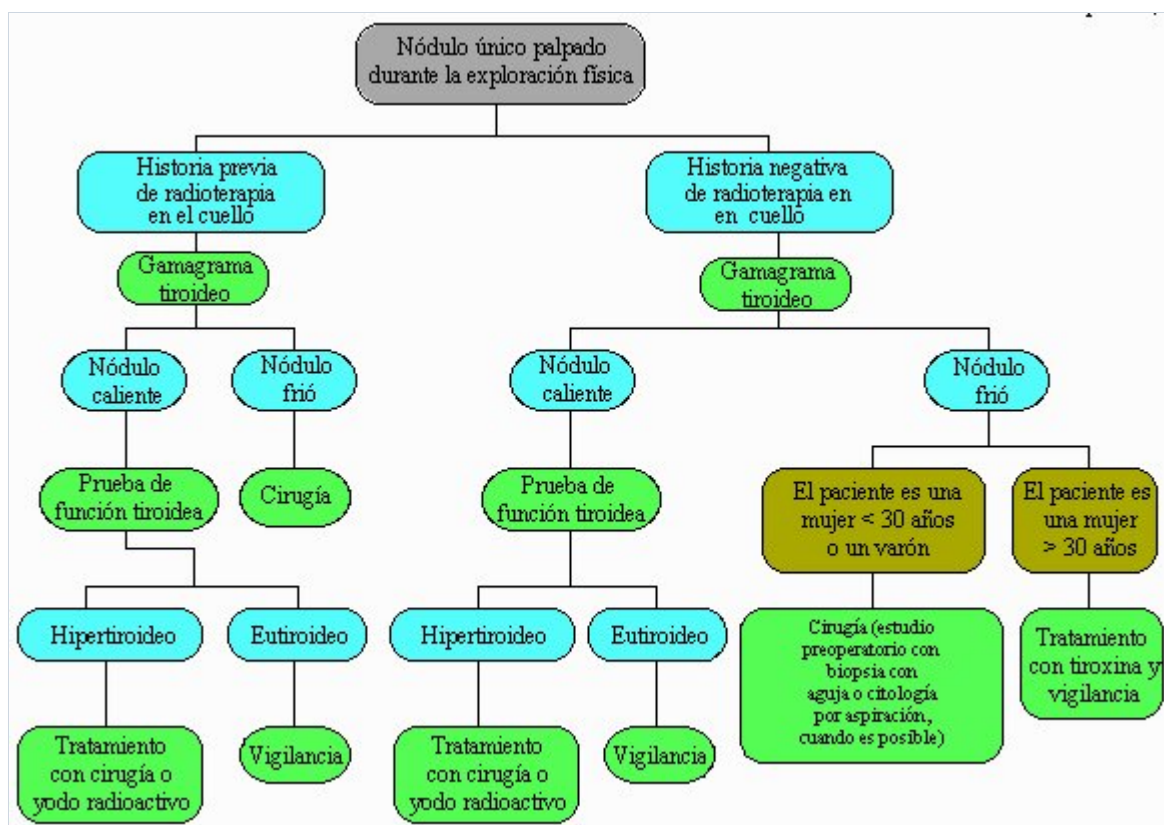


Figura 6 Estudio de un nódulo tiroideo Este algoritmo presenta el método de estudio del paciente con nódulo tiroideo. Con este método podrán detectarse casi todas las neoplasias tiroideas con importancia clínica; sin embargo; menos pacientes se someterían a procedimientos quirúrgicos si se realizara citología por aspiración como estudio inicial.

II TESTICULO

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Fisiología

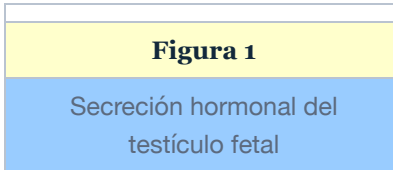
Para la comprensión de las enfermedades testiculares es necesario conocer los cambios en el funcionamiento testicular en las distintas etapas de la vida. En el feto, el testículo es responsable de la diferenciación de los genitales masculinos, en la pubertad la secreción de testosterona por los testículos promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, y en el adulto, la función primordial de los testículos es la espermatogénesis y el mantenimiento de la capacidad coital. El anciano muestra alguna evidencia de deterioro fisiológico de la función gonadal.

FISIOLOGIA INTRAUTERINA

Los embriones de los mamíferos, incluyendo al ser humano, tienen una capacidad sexual bipotencial; esto significa que todos los embriones normales tienen los primordios anatómicos para la diferenciación interna y externa para ambos sexos. La diferenciación femenina parece ser una tendencia natural, porque no requiere la influencia positiva de las gónadas fetales o de los estrógenos maternos. Sin embargo, la diferenciación masculina requiere de la función adecuada del testículo fetal, que se diferencia a partir de la gónada bipotencial del embrión temprano en respuesta al gen conocido como *SRY*, en la región que determina el sexo dentro del cromosoma Y. Este locus está adyacente a una región pseudoautosómica del cromosoma Y, un segmento que se aparea e intercambia información genética con la región homóloga del cromosoma X.

Para la diferenciación de los genitales masculinos se requieren dos hormonas secretadas por el testículo fetal [ver figura 1]. La sustancia de inhibición mülleriana (SIM) es miembro de la superfamilia de glucoproteínas de factores de crecimiento, suprime el desarrollo de los conductos müllerianos y puede inhibir la meiosis de las células germinales y facilitar el descenso testicular.^{1,2} La hormona esteroide testosterona determina los pasos restantes en la diferenciación masculina por estimulación de los conductos de Wolff, promoviendo su desarrollo a conductos deferentes, vesículas seminales y epidídimo, y fomentando además la virilización externa del embrión. La testosterona se produce en el testículo fetal en respuesta a la estimulación por la gonadotropina coriónica, una glucoproteína placentaria. Esta testosterona es idéntica a la que se secreta en la etapa puberal y adulta. La testosterona es responsable en forma directa de la diferenciación de los conductos internos, mientras que la virilización externa es resultado de la acción de la dihidrotestosterona, que es producida por la reducción enzimática de la

testosterona en las células blanco.



Los adelantos en endocrinología molecular han aclarado los defectos en el metabolismo androgénico que ocasionan las alteraciones de la diferenciación sexual. Los defectos autosómico recesivos en la biosíntesis de la testosterona son las menos frecuentes de estas alteraciones. Lo más común son las mutaciones del receptor de andrógenos, un miembro de la superfamilia de receptores que fija cortisol, esteroides sexuales, vitamina D y ácido retinoico. La ausencia completa del receptor androgénico produce el síndrome de feminización testicular, en el que el paciente es un varón con genotipo 46,XY y fenotipo externo femenino. Los defectos menos extensos en el receptor causan diversos grados de ambigüedad externa de genitales y suelen detectarse al nacimiento.³ Algunos pacientes tienen una alteración discreta en el receptor que se manifiesta por hipospadias y testículos más pequeños de lo normal.

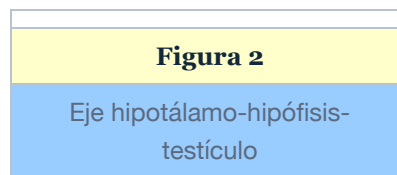
Los genitales masculinos externos se desarrollan en respuesta a la dihidrotestosterona. El defecto en la 5 α -reductasa de esteroides tipo II en los tejidos genitales es otra causa de masculinización genital incompleta al nacimiento.

NIÑEZ Y PUBERTAD

Durante los primeros meses de la vida los lactantes masculinos tienen niveles de testosterona similares a los de un muchacho en la mitad de su pubertad. En otras palabras, en el niño recién nacido la secreción de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH, por sus siglas en inglés, n. del t.) mantiene la secreción hipofisiaria-testicular durante alrededor de cuatro a seis meses. Después de esto la función del eje hipofisario-testicular cesa y los niveles de gonadotropinas y testosterona permanecen bajos durante el resto de la infancia. Es interesante que los niveles de SIM permanecen altos durante esta época y descienden cuando aparece la pubertad. La secreción infantil de GnRH es intrínsecamente baja o es inhibida por niveles minúsculos de esteroides gonadales que no tienen un efecto clínico conocido.⁴

El hipotálamo controla la liberación de gonadotropinas hipofisiarias al secretar GnRH, también conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) [ver figura 2]. Esta hormona es secretada por las neuronas hipofisiotrópicas de la eminencia media del hipotálamo y llega a la hipófisis a través del sistema porta hipofisiario. La GnRH se fija a receptores en los gonadotropos, que son las células hipofisiarias que producen la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). El efecto estimulador de la GnRH está mediado por la movilización de iones calcio y parece aumentar el nivel intracelular de este ión. A su vez, la activación de la calmodulina y, quizá, de la proteína cinasa C por la mayor concentración de calcio, provocan la liberación de FSH, LH y de la

subunidad *a* libre de estas dos hormonas glucoproteicas.⁵ La FSH y la LH consisten en una subunidad *a* común y dos subunidades *b* distintas.



Tanto la FSH como la LH son necesarias para la función testicular. La FSH estimula la producción de una proteína fijadora de andrógenos por las células de Sertoli en los túbulos seminíferos y en ciertas células del epidídimo. Esta estimulación de los receptores de las células les permite la fijación y respuesta a la testosterona. La FSH también induce la apertura de los túbulos seminíferos, lo que incrementa el tamaño de los testículos durante las primeras etapas de la pubertad.

La LH se fija preferentemente en las células de Leydig y, al igual que la FSH, estimula el sistema de adenil ciclasa. Esta acción conduce a un marcado incremento en la formación de testosterona, principalmente andrógeno testicular. También se produce una pequeña cantidad de estradiol, el estrógeno correspondiente. Una porción de testosterona es entregada directamente en los túbulos seminíferos, donde desempeña una función importante en la espermatogénesis, y el resto entra en la circulación sanguínea.

La maduración completa del eje hipófisis-testículo tarda aproximadamente tres años. El factor iniciador se desconoce, pero el incremento más temprano en la secreción hipofisaria de gonadotropinas ocurre por descargas o pulsos nocturnos de LH relacionadas con el sueño, cada secreción estimulada por un pulso de GnRH. Estas descargas van seguidas en cada ciclo de sueño por aumento en los niveles de testosterona. Al avanzar la pubertad los pulsos de LH ocurren durante el día al igual que en la noche y luego aumentan en frecuencia y amplitud durante un periodo de tres a cuatro años. El nivel plasmático de testosterona finalmente alcanza los valores del adulto de 400 a 1,200 ng/dl. La testosterona actúa sobre el hipotálamo, y tal vez en menor grado sobre la hipófisis anterior, para inhibir la secreción de LH. La secreción de FSH está sujeta a retroalimentación negativa, sobre todo en la hipófisis, por la inhibina, una proteína producida por las células de Sertoli [ver figura 2]. La acción inhibitoria de la inhibina se observa mejor durante la pubertad, el papel de esta hormona en el varón adulto no es claro.^{6,7}

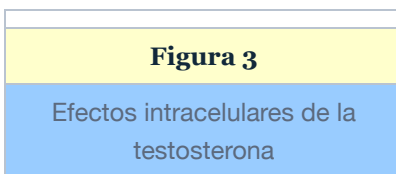
Así, el desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor maduro del adulto es el reflejo del equilibrio alcanzado por tres factores: la estimulación hipotalámica de la hipófisis a través de GnRH, la estimulación hipofisaria del testículo por medio de FSH y LH, y la inhibición de hipotálamo e hipófisis por el testículo a través de la testosterona y la inhibina. La FSH y la LH se secretan en forma conjunta por los gonadotropos en forma de pulsos que reflejan los impulsos secretores de la GnRH. Los niveles de testosterona aumentan alrededor de una hora después de la secreción de la LH y muestran un ritmo circadiano, con valores más altos en la mañana y menores en el transcurso del día. La testosterona

retroalimenta el sistema reduciendo la frecuencia de los pulsos de LH.⁸ El eje completo se encuentra bajo el control del sistema nervioso central. La testosterona es el andrógeno principal, pero ejerce algunos de sus efectos en forma directa y otros sólo después de convertirse en dihidrotestosterona o estradiol. El comienzo de la función testicular completa resulta más difícil de determinar que la menarca, pero la edad promedio de aparición del espermatozoide en la orina es a los 13 años y corresponde a un volumen testicular de 10 ml.⁹

Caracteres sexuales secundarios

Se ha obtenido información importante sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios con el estudio de la deficiencia de 5 α -reductasa, un trastorno en el que la conversión intracelular de testosterona a dihidrotestosterona es muy deficiente. Los pacientes con deficiencia de 5 α -reductasa tienen conductos internos masculinos, pero los genitales externos no están completamente masculinizados. Al llegar la pubertad los niños con deficiencia de 5 α -reductasa tienen casi todos los cambios que se esperan en el desarrollo masculino: un crecimiento acelerado, desarrollan musculatura, voz grave, comportamiento sexual masculino, libido y espermatogénesis (todo esto producido por efecto de la testosterona). Sin embargo, la barba y la próstata no se desarrollan, sugiriendo que estas características requieren de la dihidrotestosterona.

La testosterona y la dihidrotestosterona ejercen su efecto al unirse a un receptor intracelular que es parte de una superfamilia de proteínas receptoras que fijan esteroides, hormona tiroidea y vitamina D. Cada receptor tiene tres dominios. El primero se fija a la hormona específica; el segundo, que consiste en dos prolongaciones o dedos que contienen zinc, se une a las secuencias nucleares del ADN. Las moléculas receptoras, cuya estructura está relacionada con los proto-oncogenes *c-erb-A*, se fijan a la hormona específica y después a las secuencias de ADN, controlando así la expresión de genes específicos [ver figura 3].¹⁰⁻¹² Tienen también un tercer dominio, llamado dominio de longitud variable. Como el nombre lo indica, este dominio tiene diferente longitud en cada tipo de receptor.



Aunque la dihidrotestosterona es la molécula activa para la mayoría de los efectos androgénicos, la testosterona se une a los mismos receptores, aunque con menos afinidad. Por lo tanto, la conversión de testosterona a dihidrotestosterona en los tejidos blanco puede considerarse como una amplificación de la cantidad existente de testosterona.¹³

Evaluación de la función testicular

Los trastornos del eje hipófisis-testículo son evaluados en función de cuatro niveles: (1) hipotálamo, (2) hipófisis anterior, (3) testículo y (4) conductos. La deficiencia a cualquier nivel se detecta por el hallazgo de un valor bajo en uno o ambos productos gonadales (v.gr., un nivel bajo de testosterona o una cuenta espermática baja).

DEFECTOS HIPOTALAMICOS E HIPOFISIARIOS

La concentración de gonadotropinas se determina por radioinmunoensayo de los niveles plasmáticos. Los inmunoensayos son específicos, altamente sensibles y confiables en la distinción de niveles altos, normales o bajos. Sin embargo, en la mayoría de los laboratorios las pruebas no pueden hacer una distinción clínica importante entre los valores bajos y los normales en límites inferiores. Este problema puede ser manejado de dos maneras: si los niveles del producto de la gónada blanco son bajos, la medición de la gonadotropina relevante es vital. Por ejemplo, cuando la testosterona se encuentra baja a causa de un defecto gonadal, la LH deberá estar elevada; si la testosterona se encuentra baja a causa de un defecto hipotalámico o hipofisiario, los inmunoensayos mostrarán niveles bajos o en límites inferiores normales de LH. Los inmunoensayos de gonadotropinas son confiables en la diferenciación entre niveles elevados y bajos de hormonas.

Un segundo método para la demostración de hipofunción central utiliza GnRH. En una persona normal la administración de 400 µg de GnRH estimulará la liberación de LH y comúnmente también de FSH. La ausencia de liberación de LH orienta hacia la deficiencia de gonadotropinas y la repetición de la prueba con resultados negativos la confirma. Por desgracia, las pruebas actuales no son confiables en la distinción entre los defectos hipotalámicos y los hipofisiarios en la secreción de gonadotropinas.

Es necesario tener precaución al interpretar los valores de gonadotropinas. La secreción de las mismas es pulsátil y los valores entre las cifras más altas y más bajas pueden diferir en forma importante. Debido a esta variabilidad, los resultados discordantes en la prueba de LH deben revisarse repitiendo el estudio con una alicuota de tres muestras de sangre extraídas en intervalos de 30 minutos. Aún así, se encuentra una amplia variación en condiciones normales en la amplitud y la frecuencia de los pulsos de LH. Además, el hipogonadismo hipogonadotrófico puede ser causado por una alteración de la pulsatilidad de la GnRH que se demuestra sólo tomando muestras venosas a intervalos de 10 minutos para medir LH.⁵ Esta prueba no se realiza en cualquier laboratorio. Sin embargo, y por fortuna, las principales decisiones respecto al pronóstico y al tratamiento pueden basarse en dos resultados de gonadotropinas que sean coherentes.

DEFECTOS TESTICULARES Y DUCTALES

Los niveles plasmáticos de testosterona pueden ser medidos por unión proteica competitiva, radioinmunoensayo o por radiorreceptores. Todos éstos métodos son específicos y sensibles, y al contrario de las determinaciones de gonadotropinas, permiten la diferenciación clara entre masculinos y femeninos, entre niños y adultos y entre normales y anormales. Aunque existe cierta variación pulsátil y

circadiana, el valor aleatorio de testosterona en plasma proporciona una buena idea del perfil de testosterona del paciente.¹⁴ Por esta razón, la determinación de los niveles plasmáticos de testosterona es el paso inicial en la evaluación de cualquier varón con sospecha de hipogonadismo.

Como la mayoría de las hormonas esteroides, la testosterona circula unida a una proteína, la globulina fijadora de esteroides sexuales (SSBG, por sus siglas en inglés, n. del t.). Esta proteína es sintetizada en el hígado y sus niveles plasmáticos son controlados por factores genéticos, incrementándose por los estrógenos y disminuyendo por la administración de testosterona. La testosterona se une también en forma reversible a la albúmina y en ocasiones se habla de la fracción libre de testosterona como la testosterona biodisponible. La medición de la SSBG y de la fracción libre de la testosterona pueden ser útiles en la resolución de algunos problemas. Estos ensayos se utilizan más frecuentemente en la detección del exceso androgénico en mujeres hirsutas, que en la deficiencia androgénica en varones con hipogonadismo.

Los análisis del semen son indispensables en el estudio inicial de la infertilidad masculina. Los resultados normales (volumen, cuenta, movilidad y morfología espermática) establecen la normalidad de todo el sistema endócrino y ductal. Un resultado anormal puede orientar hacia determinado sitio de afección.¹⁶

La biopsia testicular rara vez es necesaria para establecer un pronóstico, pero puede ser muy valiosa en la realización del diagnóstico correcto. A medida que las técnicas de tratamiento sean mejores, la biopsia testicular asumirá una mayor importancia. Actualmente se utiliza en el estudio de la infertilidad del sujeto con función endócrina normal (v.gr., espermatogénesis supuestamente normal) pero sin espermatozoides en el semen. Una biopsia que demuestre espermatogénesis cuantitativamente normal sugiere un bloqueo ductal.¹⁷

El frotis de raspado bucal positivo para el cuerpo de Barr (aglutinación de cromatina sexual presente en el núcleo de cualquier célula que tenga dos cromosomas X) y el análisis del cariotipo, identifican a los individuos con síndrome de Klinefelter (XXY), el defecto gonadal más común. Ambas pruebas son muy útiles para establecer una guía definitiva en el pronóstico y manejo de los pacientes. Las técnicas comunes de citogenética son adecuadas en la mayoría de los casos; los estudios especializados de bandeo pocas veces son necesarios.

Trastornos en el eje hipófisis-testículo

TRASTORNOS HIPOTALAMICOS: PUBERTAD RETRASADA Y DEFICIENCIA IDIOPATICA DE GONADOTROPINAS

La pubertad ocurre en forma más tardía en los varones en comparación con las mujeres, y el retraso en su inicio es mucho más común como problema clínico en los hombres. Hay una gran variabilidad entre los patrones normales, pero el 95 por ciento de los muchachos alcanzan el inicio de su pubertad a los 14.5 años de edad; debe realizarse una investigación en todos aquellos que no lo logren, por lo menos por

razones psicológicas. La preocupación de la inmadurez sexual afecta a casi todos los adolescentes con pubertad retrasada y el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado pueden ser muy importantes para tranquilizar al paciente.

Pubertad retrasada simple

Los muchachos con pubertad retrasada simple son normales a la exploración física, excepto por su apariencia inmadura y genitales prepuberales. Debido a que el comienzo de la pubertad está programado desde el punto de vista genético, es importante el antecedente familiar de pubertad retrasada. Si el padre o un hermano maduraron tardíamente y el paciente crece en forma normal, el diagnóstico probable es retraso familiar. Resulta muy útil trazar una curva de crecimiento. Los muchachos con pubertad retrasada simple presentan un patrón de crecimiento normal con excepción de la ausencia del brote puberal; además, su peso es normal para su estatura. En contraste, el patrón de crecimiento en los desnutridos decae con el tiempo y por lo general son de peso bajo para su estatura. La desnutrición puede producirse por pobreza, por privación emocional, malabsorción intestinal o anorexia nerviosa prepuberal. En todas las formas de retraso central de la pubertad, el nivel plasmático de testosterona es menor de 70 ng/dl y los valores de FSH y LH son bajos o están en límites inferiores normales.

Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático

Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) presentan incapacidad para iniciar o completar la pubertad por alteraciones en la secreción de GnRH. Los muchachos afectados continúan creciendo, pero sin el brote de crecimiento puberal y sin la maduración sexual normales. El síndrome de HHI incluye diversas alteraciones. Algunos pacientes no muestran signos de pubertad, tienen testículos muy pequeños y no hay evidencia de secreción de GnRH; cerca de la mitad de este grupo cursan con anosmia (v. gr., existe disminución o ausencia del sentido del olfato), por lo que cumplen los criterios del síndrome de Kallmann.¹⁸

La forma ligada al X del síndrome de Kallmann es causada por una delección genética cerca del extremo del brazo corto del cromosoma X (Xp22.3). La ausencia de esta proteína contribuye de alguna manera al fracaso de las neuronas para migrar de la placa olfatoria al núcleo arqueado del hipotálamo. En condiciones habituales estas neuronas sintetizan GnRH, y la deficiencia de este factor liberador provoca el hipogonadismo hipogonadotrófico.¹⁹⁻²¹

Algunos pacientes con HHI muestran ciertos signos de pubertad, incluyendo maduración testicular, pero carecen de las descargas de LH. Otros pacientes con maduración sexual parcial producen sólo las descargas nocturnas de LH o producen descargas inadecuadamente bajas durante el día, lo cual indica una forma de detención de la pubertad.

Los individuos con cualquier forma de HHI se identifican por su inmadurez sexual y niveles séricos bajos de testosterona y gonadotropinas. La demostración de que la deficiencia de LH y FSH es secundaria a la

ausencia de GnRH puede obtenerse observando si ocurre elevación de los niveles de FSH y LH al administrar GnRH. Si no se presenta este incremento, la prueba se repite después de dos semanas con la administración diaria de GnRH. Los valores más elevados de gonadotropinas en ese momento reflejan deficiencia previa de GnRH. Para esta prueba puede utilizarse el análogo sintético del GnRH, la gonadorrelina.

Los sujetos con pubertad retrasada simple pueden tener las mismas manifestaciones clínicas y de laboratorio que los individuos con deficiencia idiopática de gonadotropinas. La detección de los síntomas del síndrome de Kallmann, especialmente la anosmia, permiten hacer el diagnóstico definitivo e iniciar el tratamiento adecuado; si no existe anosmia, la distinción de las dos enfermedades puede ser imposible. La vigilancia expectante puede ser la mejor actitud porque la causa más frecuente de retraso de la pubertad es esa, simple retraso de la pubertad.²²

Sin embargo, al evaluar a los pacientes con pubertad retrasada debe estarse seguro de que no existe ausencia de crecimiento además de la ausencia de inicio de la pubertad. Si la velocidad de crecimiento ha descendido, es aconsejable evaluar toda la función hipofisiaria, realizando incluso estudios de tomografía computada o imagen por resonancia magnética (IRM) de la hipófisis.

TRASTORNOS HIPOFISIARIOS

Las enfermedades hipofisiarias que producen ausencia de la pubertad son ocasionadas, sobre todo, por tumores dentro o por arriba de la silla turca. El adenoma cromóforo de la hipófisis o un craneofaringioma son los hallazgos más frecuentes. El crecimiento corporal casi siempre es lento y los defectos visuales, especialmente la hemianopsia bitemporal, son comunes. La secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de hormona estimulante del tiroides (TSH) son normales. Si el paciente tiene retraso en el crecimiento además de retraso puberal, es aconsejable realizar un estudio de hipófisis por medio de resonancia magnética (RM).

A diferencia de la deficiencia congénita de gonadotropinas, en la que el defecto usualmente es hipotalámico, la deficiencia adquirida de gonadotropinas es casi siempre de causa hipofisiaria. La liberación de hormona de crecimiento y gonadotropinas es muy sensible al daño hipofisiario. La impotencia es la primera manifestación endocrinológica de la deficiencia hipofisiaria en los adultos varones, porque la deficiencia de gonadotropinas trae consigo la disminución de los niveles de testosterona; la ausencia de hormona de crecimiento no suele producir síntomas en los adultos.

Aproximadamente un tercio de los adenomas cromóforos de la hipófisis, que se consideraban inertes desde el punto de vista endocrinológico, producen prolactina. Aún en pacientes con microadenomas, la hiperprolactinemia parece tener un efecto antigonadotrópico, manifestado por impotencia e infertilidad. Al parecer la hiperprolactinemia suprime el generador de descargas de GnRH hipotalámico, ya que las descargas de LH y los niveles de testosterona pueden normalizarse mediante la estimulación pulsátil con GnRH.²³ Una observación difícil de comprender es que los microadenomas son menos frecuentes que los

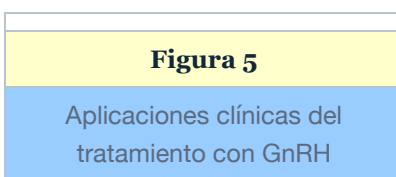
macroadenomas en los varones. Este hallazgo sugiere que el tumor crece con más rapidez en los hombres o que el síntoma de impotencia no desencadena una evaluación diagnóstica eficaz y que los tumores pasan desapercibidos hasta que provocan pérdida visual o síntomas locales. En cualquier caso, y ya que se encuentra galactorrea en un número muy pequeño de enfermos, el diagnóstico debe confirmarse con la medición de los niveles plasmáticos de prolactina. La cirugía puede ser curativa, pero en la mayoría de los casos es sólo parcialmente eficaz.²⁴ Cuando los niveles de prolactina están elevados en forma moderada, la bromocriptina (en dosis de 2.5 mg dos veces al día) puede corregir el hipogonadismo en la mayoría de los casos.²⁵

TRASTORNOS TESTICULARES

Trastornos tubulares

Los trastornos primarios del testículo afectan típicamente a los túbulos seminíferos y a la espermatogénesis, en mayor grado que a las células de Leydig y a la producción de testosterona.²⁶ Con excepción del síndrome de Klinefelter, en el que el defecto en la formación de testosterona es común, se ha considerado que los trastornos descritos a continuación son defectos tubulares en forma exclusiva. Sin embargo, los ensayos sensibles de testosterona y LH demuestran afección parcial de las células de Leydig.

Síndrome de Klinefelter El síndrome de Klinefelter es la alteración gonadal mejor descrita, consiste en un defecto cromosómico, en el que el paciente tiene 47 cromosomas, con dos X un Y (XXY).²⁷ Como consecuencia los túbulos permanecen pequeños y colapsados, presentan hialinización después de la pubertad y la espermatogénesis es mínima. Los testículos pequeños son una característica clínica constante en este padecimiento, pero la mayoría de los sujetos también presentan ginecomastia. Debido a que los niveles de testosterona son muy variables [ver figura 5] los pacientes difieren ampliamente en cuanto a síntomas y apariencia clínica, desde enfermos con rasgos eunucoides importantes hasta individuos que son normales excepto por la presencia de testículos pequeños e infertilidad. Si el frotis de mucosa oral es positivo para cromatina sexual, los niveles de testosterona están disminuidos y los de FSH incrementados, puede hacerse el diagnóstico definitivo.



Síndrome de células de Sertoli-únicas En ocasiones, al evaluar a un individuo por infertilidad, la biopsia testicular demuestra que no existen células germinales y que los túbulos contienen sólo células de Sertoli. A este padecimiento se le llama síndrome de células de Sertoli únicas o aplasia de células germinales. Los testículos de los pacientes con este trastorno son más pequeños de lo normal. Aunque

existe azoospermia, el frotis de mucosa oral y el cariotipo son normales, datos que permiten diferenciarlo del síndrome de Klinefelter. Los análisis citogenéticos y moleculares finos sugieren que el fenotipo de células de Sertoli únicas se relaciona con frecuencia con un defecto en el brazo largo del cromosoma Y. Es probable que este síndrome sea heterogéneo porque algunos pacientes tienen aumento de la concentración de FSH, mientras que en otros la hormona es normal.²⁸ Algunos enfermos tienen un discreto aumento en la concentración de LH, lo que sugiere que las células de Leydig pueden participar en este trastorno.

Síndrome de detención de las células germinales El síndrome de detención de las células germinales es clínicamente similar al de las células de Sertoli. El único síntoma es la infertilidad. Las cuentas espermáticas son extremadamente bajas, pero los testículos son de tamaño normal, los niveles de testosterona son normales, y los de FSH se encuentran elevados. La biopsia testicular muestra que la espermatogénesis se encuentra detenida en una de sus etapas, lo que explica la oligospermia; la maduración espermática es normal hasta dicha etapa.

Hipoespermatogénesis idiopática El defecto testicular más común es la hipoespermatogénesis idiopática, una alteración cuantitativa no confinada a una etapa en particular de la espermatogénesis. Por desgracia, no existe una correlación confiable con trastornos endocrinológicos ni un método particular de diagnóstico.²⁹ Cuando la cuenta espermática está por abajo de 20 millones/ml, los niveles de FSH pueden estar elevados. Este hallazgo es variable, por lo que se recomienda repetir las determinaciones. Cuando la cuenta espermática cae por abajo de 10 millones/ml, los testículos por lo general son más pequeños y disminuidos de consistencia que los normales; la elevación de la FSH es más constante en esta circunstancia, probablemente debido a una disminución en la producción de inhibina.³⁰ No existen alteraciones constantes en los valores de testosterona o LH y no hay un tratamiento específico. En algunos pacientes pueden emplearse muestras concentradas de espermatozoides para fertilización in vitro. El pronóstico es pobre si los niveles de FSH están elevados; si no es así, pueden intentarse métodos empíricos de tratamiento empleados en otros trastornos tubulares [*ver adelante*, Tratamiento del hipogonadismo masculino].

Síndrome de inmovilidad ciliar Se han descrito dos síndromes de inmovilidad ciliar que afectan la movilidad espermática y causan infertilidad. En el síndrome de Kartagener, la infertilidad se acompaña de bronquiectasias y situs inverso. En este trastorno la cola de los espermatozoides y los cilios de las células bronquiales tienen un defecto en la proteína dineína. Esta proteína constituye parte de la estructura microtubular que le brinda movilidad a estas estructuras; los cilios inmóviles son incapaces de prevenir infecciones respiratorias y los espermatozoides inmóviles son incapaces de producir la fertilización. En una enfermedad relacionada, la dineína es normal, pero las prolongaciones radiales de cilios y flagelos son anormales.³¹ Aunque poco frecuentes, estos padecimientos son importantes ya que se encuentran entre los primeros defectos en la espermatogénesis en los que se ha identificado la causa a nivel molecular.

Defectos tubulares adquiridos La parotiditis que ocurre después de la pubertad produce orquitis

bilateral en cerca del 10 por ciento de los pacientes, ocasionando infertilidad en aproximadamente la mitad de éstos, con atrofia testicular y elevación de la FSH. Debido a que la función de las células de Leydig raramente se ve afectada, los niveles de testosterona y LH permanecen normales.

El agente antineoplásico ciclofosfamida es una causa cada vez más importante de insuficiencia testicular. El fármaco afecta selectivamente a las células germinales del testículo, dejando intacta la función de las células de Leydig. El efecto ocurre varios meses después de la exposición, pero si la ciclofosfamida es administrada por menos de 18 meses, el efecto parece ser reversible; con administraciones más prolongadas la recuperación es incompleta y lenta. Otros fármacos antineoplásicos también pueden dañar los túbulos seminíferos y causar infertilidad. Algunos enfermos con tratamiento antineoplásico han desarrollado ginecomastia asociada a las alteraciones en la función de las células de Leydig.

La exposición prolongada al pesticida 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP) puede causar daño selectivo de los túbulos seminíferos. Este hecho destaca la necesidad de realizar una cuidadosa historia toxicológica de los sujetos con hipoespermatogénesis.

Se encuentra un varicocele en una pequeña proporción de hombres subfértiles. El examen físico con el paciente de pie y realizando maniobra de Valsalva es importante para diagnosticar este trastorno. Existe gran desacuerdo respecto a de que manera alteran los varicoceles la espermatogénesis, incluso cuando son unilaterales.³² Sin embargo, se ha notificado que la corrección del varicocele se asocia con mejoría de la cuenta espermática en un 60 a 80 por ciento de los casos. A pesar de las dudas, si los pacientes tienen cuenta espermática baja pero testículos de tamaño normal y FSH normal, deberá corregirse el varicocele.

En ocasiones, durante el estudio de una pareja infértil se descubre un hombre aparentemente normal, con testículos de tamaño normal y concentraciones adecuadas de FSH y testosterona, pero sin espermatozoides en el semen. En estos casos está indicado realizar una biopsia testicular,¹⁷ y si la espermatogénesis es normal puede suponerse que existe obstrucción de los vasos deferentes. Este trastorno suele ser congénito y se consideraba un obstáculo insuperable para la concepción. Sin embargo, la aspiración microquirúrgica de esperma del epidídimo y la fertilización in vitro después de una superovulación pueden dar como resultado un embarazo normal.³³

Defectos en la síntesis o efectos de los andrógenos

Los defectos en los mecanismos mediados por la testosterona pueden deberse a deficiencia en su producción, resistencia de los tejidos a su acción o falla en la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona.

Los defectos en la biosíntesis de la testosterona son secundarios a errores enzimáticos hereditarios. Cuando la testosterona está ausente durante la embriogénesis, los embriones genéticamente masculinos se desarrollan como femeninos, con grados variables de apariencia genital externa masculina. Dichos pacientes son llevados al médico en la época de lactantes o escolares; sin embargo, ocasionalmente estos

niños son criados como varones y no son llevados al médico hasta la adolescencia. Los hallazgos clínicos incluyen ginecomastia, hipospadias y criptorquidia o testículos pequeños. Está indicado el tratamiento con testosterona (para mayores detalles debe consultarse la bibliografía apropiada).

El ejemplo más importante de defecto en la acción de la testosterona es la feminización testicular.³⁴ En este trastorno los individuos genéticamente masculinos son fenotípicamente femeninos, y desde recién nacidos no muestran datos de virilización. Aunque estos individuos no tienen útero (debido a que la inhibición mülleriana ocurre normalmente) no muestran ninguna evidencia del efecto de la testosterona en los conductos de Wolff ni en los genitales externos; esta combinación de datos clínicos permite precisar el diagnóstico. Los sujetos son mujeres en apariencia, con desarrollo mamario, y el motivo de consulta es la amenorrea primaria. El vello corporal es escaso, la vagina termina en fondo de saco y la exploración rectal determina la ausencia de útero. Los enfermos tienen cromatina sexual negativa y el cariotipo muestra 46 cromosomas con patrón XY. Los niveles plasmáticos de testosterona son iguales o superiores a los del hombre normal.

El síndrome de feminización testicular es un ejemplo de pseudohermafroditismo masculino completo porque el paciente es genéticamente varón con testículos y porque las anomalías genitales no son debidas a un estado hermafrodítico verdadero, con gónadas de ambos sexos, sino a la ausencia de efectos virilizantes. Se ha demostrado por análisis genético molecular que la resistencia a la acción androgénica es resultado de uno o varios defectos en el receptor androgénico.³⁵ Estos defectos consisten en (1) sustituciones de aminoácidos que alteran la unión de los andrógenos o la unión del complejo andrógeno-receptor al ADN, (2) codones de detección prematuros, u otras alteraciones genéticas que evitan la síntesis del receptor, y (3) síntesis de receptores alterados o inestables que se degradan con rapidez.

Wilson ha descrito dos tipos de pseudohermafroditismo masculino incompleto. El tipo 1 incluye sujetos genéticamente varones, que tienen desarrollo masculino parcial tanto de genitales internos como externos. La producción de testosterona y estrógenos es normal o incluso se encuentra incrementada, y los niveles de LH se encuentran aumentados a pesar del aumento en las cifras de testosterona. Wilson propuso, con base en estos hallazgos, que la enfermedad es causada por la resistencia parcial a los efectos de la testosterona. La insensibilidad parcial puede ser causada por la disminución del número normal de moléculas receptoras normales de andrógenos o por varias anormalidades cualitativas en los mismos. Las distintas variedades del síndrome son heredadas con patrón ligado al cromosoma X. Aunque la insensibilidad mínima a los andrógenos confinada a los testículos no se asocia comúnmente con la presencia de alteraciones genitales, se ha propuesto que es una causa relativamente común de oligo o azoospermia.³⁶

El pseudohermafroditismo incompleto tipo 2 ahora se conoce como deficiencia de 5 α -reductasa. En esta enfermedad los individuos genéticamente varones tienen genitales internos masculinos, pero ambigüedad sexual en sus genitales externos. El defecto radica en la imposibilidad de las células para convertir la testosterona en dihidrotestosterona; el desarrollo puberal es normal con excepción de la falla en la maduración de la próstata y en la aparición de barba. En vista de que la uretra de estos individuos

no llega al falo masculino, son infértiles, a pesar de tener una espermatogénesis activa. En la adolescencia, los enfermos con pseudohermafroditismo tipo 2 tienen una imagen de sí mismos como hombres, con libido y potencia normales. Los niveles de FSH y LH se encuentran ligeramente elevados y la testosterona por arriba de los límites normales, con los niveles de dihidrotestosterona bajos. El advenimiento de una pubertad casi normal indica que la testosterona participa en el desarrollo esquelético, la maduración, el cambio de la voz, el desarrollo muscular y la función de erección. El desarrollo escaso de la barba y la próstata sugiere que se requiere dihidrotestosterona para la maduración normal. Es posible que el exceso de dihidrotestosterona contribuya a la hipertrofia prostática benigna.

Tratamiento del hipogonadismo masculino

Además de las desventajas psicológicas del hipogonadismo, las consecuencias sistémicas incluyen anemia, osteoporosis,³⁷ fatiga y debilidad; estos síntomas pueden aliviarse en grado variable mediante tratamiento. El objetivo en el tratamiento del hipogonadismo masculino, al igual que en otras deficiencias endocrinológicas, consiste en la restauración del estado fisiológico normal. Los dos componentes de la función testicular deberán tomarse en cuenta, esto es, la espermatogénesis y la producción de testosterona.³⁸

DEFICIENCIA DE TESTOSTERONA

La terapia sustitutiva con testosterona puede reproducir todos los efectos sistémicos de la hormona endógena. Debido a que la pubertad es un proceso que requiere de tres a cuatro años, la terapia sustitutiva para un paciente adolescente que nunca ha madurado deberá iniciarse en forma gradual e incrementarse hasta los niveles del adulto. Los ésteres de testosterona de acción prolongada que se administran por vía intramuscular constituyen en tratamiento más eficaz para inducir la pubertad normal y la función androgénica en el adulto.³⁹ Puede comenzarse con 50 mg I.M. de enantato de testosterona. Se dispone de otro procedimiento en el tratamiento de la deficiencia de testosterona ocasionada por carencia de gonadotropinas. La gonadotropina coriónica humana (HGC) produce todos los efectos de la LH; la aplicación parenteral de 3,000 a 5,000 UI de HGC, dos veces por semana, estimula al testículo en su producción normal de testosterona y en ocasiones produce crecimiento testicular, que tiene un efecto psicológico muy importante para los adolescentes en tratamiento. Están indicadas dosis más pequeñas (1,000 a 2,000 unidades dos veces por semana) al inicio del tratamiento.

El tratamiento más fisiológico para el HHI es la administración pulsátil de GnRH sintética [ver figura 5]. La hormona se aplica en inyecciones subcutáneas diarias de 500 µg, aunque la inyección subcutánea de 25 a 200 ng/kg cada 90 minutos con una bomba de infusión portátil se aproxima mucho más a las condiciones fisiológicas. Con cualquier programa, los pacientes con HHI pueden desarrollar una pubertad normal, incluyendo la espermatogénesis.^{40,41} Un aspecto fascinante del tratamiento pulsátil con GnRH es que restablece el ritmo circadiano de la testosterona en plasma sin producir variaciones circadianas de la LH.^{42,43}

El remplazo de testosterona en el varón con hipogonadismo suele ser una experiencia clínica muy gratificante. Los niños comienzan un proceso de desarrollo púber, con crecimiento acelerado, virilización progresiva y desarrollo de impulso y potencia sexual. Los adultos con pérdida de la potencia la recuperan, y también muestran mejoría de la densidad ósea.^{44,45} Ninguna de las preparaciones existentes de testosterona simulan en forma total la dinámica de la testosterona normal. En la actualidad esto se logra de mejor manera con la administración pulsátil de GnRH, y se están estudiando nuevas fórmulas de testosterona.⁴⁶⁻⁴⁸

TRASTORNOS DE LA ESPERMATOGENESIS

Para la evaluación definitiva de la espermatogénesis se recomienda analizar tres muestras de semen, cada una después de dos días de abstinencia sexual. En los especímenes se examina el volumen (normal: 1.5-5.0 ml), la densidad (normal: > 20 millones de espermatozoides/ml), la motilidad (normal: >= 30 por ciento de motilidad) y el porcentaje de formas normales (normal: >= 60 por ciento).

Resulta muy difícil definir los valores mínimos relacionados con la fertilidad. Por ejemplo, en pacientes con HHI tratados con GnRH pulsátil se han presentado embarazos con una cuenta de espermatozoides tan baja como 3 millones/ml.

La prueba de penetración de los espermatozoides proporciona información adicional en la evaluación de la espermatogénesis. Esta prueba determina el porcentaje de espermatozoides capaces de penetrar óvulos de hámster en los que se ha retirado la zona pelúcida. El estudio puede proporcionar una evaluación funcional de la actividad de las espermatozoides, independientemente de cuentas bajas o motilidad disminuida.⁴⁹

El inicio o restablecimiento de la espermatogénesis es mucho más difícil que el tratamiento de la deficiencia de testosterona. Si el defecto radica en el testículo, evidenciado por la elevación de las gonadotropinas séricas, ningún tratamiento restablecerá la gametogénesis; solamente deberá establecerse el tratamiento sustitutivo con testosterona cuando sea necesario. Si un varicocele se acompaña de oligospermia, está indicada la corrección quirúrgica. Si la deficiencia testicular es el resultado de la ausencia de gonadotropinas, el tratamiento con preparados similares a LH y FSH tiene probabilidades significativas de restablecer tanto la función espermática como la producción hormonal.

La corrección de cuentas espermáticas bajas en individuos con niveles hormonales normales representa la mayor dificultad; hasta el momento no existe ninguna evidencia de mejoría con algún tratamiento específico. Pocos pacientes tienen una respuesta leve al incrementar el estímulo de gonadotropinas, que puede realizarse de tres maneras: por el uso de clomifeno para activar la liberación de GnRH y gonadotropinas, administrando GnRH para liberar gonadotropinas hipofisarias o por el uso de gonadotropinas para estimular directamente al testículo. Puede intentarse la administración de clomifeno oral, 25 mg diarios por 25 días de cada mes, durante cuatro a seis meses, en enfermos con

cuentas espermáticas que oscilen entre 10 y 30 millones/ml o en quienes presenten disminución de la motilidad en la espermatobioscopia. El tratamiento con GnRH y sus análogos sintéticos en pacientes con función gonadotrópica normal está aún en experimentación. La terapia con gonadotropinas es cara y su eficacia aún no ha sido corroborada, pero deberá ser considerada puesto que algunos sujetos parecen responder a este tratamiento. El deseo casi desesperado de muchos hombres subfértiles obligan en muchas ocasiones al clínico a "intentar algo"; afortunadamente, los tratamientos descritos no son perjudiciales y ocasionalmente tiene éxito.

En los hombres con azoospermia u oligospermia severa que tienen testículos de tamaño normal y concentraciones normales de FSH y testosterona en suero, los adelantos urológicos pueden ser promisorios. La evaluación por ultrasonido de los vasos y vesículas seminales permite identificar obstrucciones susceptibles de corrección, y las técnicas microquirúrgicas pueden ser útiles para ello.^{50,51}

Anticoncepción masculina

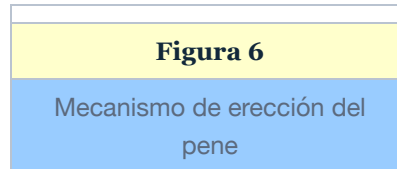
La búsqueda de algún método anticonceptivo para el hombre, que sustituya al preservativo, ha sido infructuosa hasta la fecha. Ningún tratamiento farmacológico o endocrinológico ha sido eficaz en la producción de azoospermia y de conservar al mismo tiempo la función eréctil y la libido. Los antagonistas sintéticos farmacológicos de la GnRH reducen la secreción de gonadotropinas y testosterona, pero no producen azoospermia en forma rutinaria.^{52,53} Se ha empleado testosterona en forma simultánea para evitar la pérdida de la libido y la potencia causada por la reducción en los niveles de esta hormona, pero la necesidad de infecciones frecuentes ha desalentado el uso de este método de anticoncepción. Por lo tanto, los únicos métodos anticonceptivos masculinos útiles en este momento son el uso del preservativo y la vasectomía. Los preservativos son además el único medio de prevención de enfermedades de transmisión sexual, y los estudios a largo plazo han confirmado la seguridad de la vasectomía.

Disfunción eréctil

Es probable que la insuficiencia en la erección, o impotencia, sea el síntoma sexual masculino más común encontrado por los médicos. El mejor conocimiento del problema y los nuevos enfoques de diagnóstico y tratamiento han aumentado mucho las posibilidades para ayudar a los pacientes con este síntoma.⁵⁴⁻⁵⁸

La erección es básicamente un evento hidráulico en el cual los conductos vasculares que se encuentran vacíos en el pene flácido se llenan de sangre arterial a presiones que se aproximan a los niveles sistémicos.⁵⁹ La erección ocurre cuando el músculo liso sinusoidal y arteriolar de los vasos del cuerpo del pene se relaja, disminuyendo así la resistencia en estos canales [ver figura 6]. La sangre arterial ingresa y se impide su salida al incrementarse la resistencia venosa. La distensión adicional de los sinusoides está limitada por la túnica albugínea, que es muy poco distensible. Esta inhibición de la expansión eleva más la presión y a la vez restringe el flujo venoso de retorno. De este modo, el cuerpo cavernoso y el cuerpo

esponjoso pueden mantenerse llenos, con la consecuente erección del pene, sin producir una demanda considerable en el gasto cardíaco. Aunque muchos detalles siguen sin aclararse, cada vez hay más evidencias de que el polipéptido intestinal vasoactivo, tal vez con la ayuda de acetilcolina y del bloqueo alfa-adrenérgico, controla los cambios vasculares que ocurren durante la erección. El óxido nítrico, un factor de relajación derivado del endotelio muy potente y que existe en muchos sistemas arteriolares, actúa como factor relajante no colinérgico del cuerpo cavernoso y puede tener gran importancia en la erección humana.^{60,61}



Cuando menos tres factores que controlan la erección son de importancia clínica. Uno es la disponibilidad de riesgo sanguíneo adecuado a partir del sistema aortoiliaco. El segundo es el control neurológico que comprende dos vías: la reflexogénica y la erotogénica. En la reflexogénica, el nervio pudendo sirve como aferente, existe una sinapsis a nivel espinal y las fibras parasimpáticas actúan como eferentes. Las vías eróticas, que son mucho más complejas, incluyen múltiples vías aferentes, conexiones centrales desconocidas y una vía simpática aferente que proviene de los segmentos 10º dorsal a segundo lumbar. El tercer mecanismo de control de la erección normal es hormonal: la testosterona es necesaria para el desarrollo de la libido y la potencia, y para el mantenimiento de esta última. Se desconoce el mecanismo por el cual la testosterona produce estos efectos.

La disfunción eréctil, un término preferible al de impotencia, que implica insuficiencia total, se define como la incapacidad para desarrollar y mantener la erección adecuada durante el coito en cuando menos el 25 por ciento de los intentos. Además de someterse a una evaluación médica general, el paciente que manifiesta impotencia debe ser interrogado acerca de los antecedentes de la función sexual, la duración y las circunstancias del síntoma actual, la técnica sexual y la situación interpersonal durante el intento de la erección. El diagnóstico diferencial de disfunción eréctil se enfoca mejor tomando en consideración los controles normales de la erección ya mencionados.^{62,63} Por ejemplo, la insuficiencia vascular, como causa de erección inadecuada, y que ocurre por aterosclerosis aortoiliaca, suele acompañarse de claudicación y de disminución o ausencia de pulsos femorales.

La posibilidad de que las alteraciones en arterias de menor calibre sea la causa de disfunción eréctil puede evaluarse con técnicas hemodinámicas modernas. Si la inyección de papaverina en el cuerpo cavernoso induce una erección normal en término de 10 minutos, no se requiere una evaluación adicional del componente vascular; cuando no ocurre erección, el estudio de ultrasonido y de Doppler permiten identificar alteraciones a nivel arterial, sinusoidal o venoso. En vista de que estos métodos no se encuentran muy disponibles, el diagnóstico diferencial sigue orientándose por los datos clínicos.

La disfunción eréctil de origen neurógeno periférico ocurre como resultado de traumatismos de la médula espinal, en los diversos síndromes de insuficiencia autonómica y en cerca del 50 por ciento de los hombres con diabetes mellitus insulínica independiente.⁶⁴ En la diabetes la historia clínica suele detectar otros signos de neuropatía, como hipotensión postural, diarrea e incontinencia. El defecto de erección asociado con la diabetes puede consistir en dificultad para la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos. In vitro se ha demostrado que esta respuesta puede ser alterada por estímulos directos eléctricos o neuroquímicos.⁶⁵ La ausencia de turgencia nocturna del pene ha sido utilizada para identificar los casos de impotencia neurológica.

Las complejas interacciones de las vías erotogénicas permiten la participación de muchas causas de impotencia. Los fármacos antihipertensivos, los tranquilizantes, los antidepresivos y muchos otros agentes pueden causar disminución de la capacidad de erección [ver 1]. La hipertensión arterial y los medicamentos antihipertensivos son una causa frecuente de impotencia.⁶⁷ En un grupo de pacientes hipertensos el 17 por ciento refería disminución de la potencia antes de recibir cualquier tratamiento. Los diuréticos, simpaticolíticos de acción central (incluyendo clonidina, alfametildopa y reserpina) así como los agentes de acción periférica, pueden inducir impotencia parcial o completa; algunos fármacos pueden producir eyaculación retrógrada (v.gr., guanetidina). Los beta-bloqueadores pueden causar impotencia, sola o acompañada de fatiga y depresión. Los mecanismos por los que estos agentes producen impotencia no se han esclarecido, y es imposible predecir qué agente afectará a determinado paciente. Por consiguiente, es necesario recurrir al método de prueba y error, para distinguir entre las causas farmacológicas de impotencia y las influencias psicológicas de la enfermedad y su tratamiento. Por fortuna, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los canales del calcio no parecen interferir con la función eréctil del pene.

Tabla 1 Medicamentos que pueden causar disfunción eréctil *

<i>Tipo</i>	<i>Ejemplos</i>
Antihipertensivos Agentes de acción central Diuréticos Bloqueadores ganglionares Bloqueadores adrenérgicos Falsos neurotransmisores	Clonidina, alcaloides de la <i>Rauwolfia</i> Clorotiacida, espirolactona Hexametonio, trimetafan Guanetidina, propranolol Metildopa
Psicotrópicos	Inhibidores de la monoaminio oxidasa Tricíclos Fenotiacinas Benzodiacepinas
Depresores del SNC	Sedantes Narcóticos Ansiolíticos Alcohol
Diversos	Bloqueadores colinérgicos (en dosis altas) Estrógenos Cimetidina Agentes antitumorales

* Esta tabla proporciona una lista de los medicamentos que se asocian con más frecuencia con disfunción eréctil. Muchos otros medicamentos han sido implicados, pero sin pruebas contundentes.⁶⁶

En ocasiones los fármacos inducen impotencia por afección del control hormonal de la erección; agentes como la espironolactona y la cimetidina actúan como antiandrogénicos, es decir, antagonizan los efectos de los andrógenos en los tejidos blanco.⁶⁸

El alcohol puede causar disfunción eréctil por muchos mecanismos, pero es muy difícil separar los efectos farmacológicos del impacto social y emocional. El alcohol es un depresor directo del sistema nervioso central y puede alterar la biosíntesis de testosterona en forma directa por causar enfermedad hepática (ver adelante). La dependencia al alcohol puede hacer estragos en la autoestima, el desempeño laboral y las relaciones interpersonales. Cuando la dependencia al alcohol se asocia con abuso a la esposa o violencia general, no es raro que ocurra deterioro de la función sexual.

La disfunción eréctil puede acompañar a la epilepsia del lóbulo temporal. En algunos pacientes con este trastorno se detecta hiperprolactinemia, pero en otros la dificultad en la erección no tiene una causa obvia y es probable que refleje alteraciones de vías aún desconocidas, relacionadas con la función eréctil.⁶⁹

Se considera que los factores psicogénicos son la causa más frecuente de impotencia. La ansiedad, la fatiga, los problemas interpersonales y las enfermedades crónicas son factores subyacentes que se presentan con frecuencia; la depresión requiere mención especial debido a su frecuencia y a que la impotencia puede ser el síntoma principal que lleva al diagnóstico y tratamiento correcto.

Las principales alteraciones endocrinológicas que causan disfunción eréctil incluyen la deficiencia de testosterona por enfermedad hipofisiaria o testicular, el exceso de estrógenos (v.gr., causado por enfermedad hepática) y los síndromes hiperprolactinélicos.⁷⁰ El exceso de prolactina ejerce un efecto antagonotrópico manifestado sobre todo por impotencia que suele asociarse con niveles séricos bajos de testosterona. Sin embargo, aún después de que los valores de testosterona en el suero se hayan corregido, la impotencia puede persistir hasta la corrección de la hiperprolactinemia. El hipertiroidismo, el síndrome de Cushing y el mixedema pueden ocasionar disfunción erectil reversible.

En qué casos deberá buscarse una causa endocrinológica de importancia? Los pacientes con impotencia de origen psicógeno son capaces de presentar erección en algunas circunstancias, por ejemplo, con la masturbación o cuando mantienen relaciones sexuales con una pareja diferente. En cambio, la impotencia endócrina tiende a desarrollarse en forma gradual y a ser constante. Una regla de seguridad es medir los niveles de testosterona y prolactina en cualquier enfermo que sea impotente en la mayoría de las circunstancias durante más de tres meses. Con base en esta guía el clínico encontrará muchos valores normales, pero también puede detectar enfermedades orgánicas susceptibles de tratamiento. Si se encuentra un nivel bajo de testosterona, está indicada la evaluación de la función hipofisiaria, incluyendo la determinación sérica de FSH, LH y prolactina.

Un estudio que utilizó la medición de niveles séricos de testosterona como prueba de escrutinio en sujetos con impotencia indica que la de origen psicogénico no es tan frecuente como se supone.⁷¹ De 105 individuos examinados, 37 tenían hipogonadismo de origen orgánico; de éstos, 20 presentaban deficiencia hipotálamo-hipofisiaria, 7 mostraban insuficiencia testicular, 8 padecían de hiperprolactinemia y dos cursaban con hipertiroidismo oculto. Aunque estas frecuencias no son representativas, demuestran que la medición de los valores de testosterona en plasma como prueba de escrutinio resulta muy valiosa.

Algunas enfermedades sistémicas como alcoholismo, uremia y cirrosis hepática pueden producir hipogonadismo acompañado de niveles bajos de testosterona en el plasma. A pesar de que los mecanismos relacionados no se han aclarado por completo, la enfermedad de fondo deberá erradicarse cuando sea posible.⁷² Algunas observaciones indican que la uremia afecta en forma adversa la

esteroidogénesis, con el aumento consecuente de las gonadotropinas. El tratamiento con clomifeno ha sido benéfico, pero se requiere de la confirmación de estos efectos. En la insuficiencia renal crónica se presenta hiperprolactinemia con niveles bajos de testosterona, y el tratamiento con bromocriptina puede ser útil para reducir las cifras de prolactina.⁷³

EVALUACION Y TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

Al definirse cada vez más las causas específicas y susceptibles de tratamiento de la disfunción eréctil, se ha vuelto indispensable seguir un protocolo que permita detectar las principales causas de disfunción en cada paciente. El aspecto inicial debe ser una historia clínica y examen físico cuidadosos, combinados con una historia sexual detallada. Deberá preguntarse al paciente sobre la duración del síntoma, las circunstancias en que se manifiesta, la posible influencia de enfermedades o medicamentos y la posibilidad de alcoholismo o depresión. El examen físico debe incluir los reflejos periféricos y la sensibilidad en la región perianal. Si existe alguna de las condiciones específicas mencionadas, el tratamiento será claro. Es importante analizar todos los medicamentos administrados y evitar cualquiera que pueda contribuir a la disfunción eréctil. Sin embargo, en muchos pacientes no puede determinarse la etiología con facilidad y se requerirán pruebas adicionales.

La prueba no cruenta ideal es el registro de la turgencia nocturna del pene.⁷⁴ Este estudio puede realizarse en un laboratorio de sueño, pero existen dispositivos para practicarla en el hogar. Con el RigiScan se miden las presiones en la base y en la punta del pene durante el sueño natural, el registro es leído por una computadora y se imprime un perfil de las presiones para su análisis cuantitativo.⁷⁵ Con ésta y otras técnicas de medición directa puede distinguirse entre la presencia de cierta erección y la existencia de suficiente presión constante para lograr la penetración vaginal. Otra alternativa consiste en que un urólogo inyecte en forma directa papaverina, papaverina más fentolamina o prostaglandina E₁ en el cuerpo del pene. Si se logra una erección adecuada se comprueba que el componente vascular de la erección es normal, lo que define las alternativas terapéuticas eficaces. Si no se induce la erección, deberán realizarse estudios vasculares.

El tratamiento adecuado de la disfunción eréctil de causa específica ya ha sido indicado (ver antes). Cuando no se llega a un diagnóstico específico existen varias opciones. La inyección de papaverina sola o papaverina combinada con fentolamina induce una erección que dura de 30 a 120 minutos en alrededor del 70 por ciento de los pacientes. Los efectos adversos incluyen dolor, equimosis y episodios ocasionales de priapismo que requieren tratamiento farmacológico.⁷⁶⁻⁷⁸ Se han logrado resultados semejantes al inyectar prostaglandina E₁.^{79,80} Este tipo de tratamiento para la disfunción eréctil aún es experimental, aunque se utiliza mucho. Existen estudios de seguimiento a largo plazo que indican un alto grado de satisfacción por parte del paciente y la pareja.^{81,82}

Una alternativa para el tratamiento cruento es el uso de un tubo plástico y una bomba de succión que crea vacío alrededor del pene. Al presentarse la erección se coloca una banda de caucho en la base del

pene y se logra un coito satisfactorio. Una tercera opción consiste en el implante quirúrgico de uno de varios tipos de prótesis. Estas han sido utilizadas con éxito por muchas parejas.⁸⁵⁻⁸⁷ El tratamiento sexual es de gran utilidad para la impotencia psicógena, pero todos los pacientes con disfunción eréctil se beneficiarán del consejo y apoyo psicológico, en especial por la ansiedad y sensación de fracaso que acompañan a los trastornos de la erección.

Ginecomastia

La palpación de un incremento en el tejido glandular mamario en el hombre (ginecomastia) es normal durante la pubertad y ocurre entre el 60 y 70 por ciento de los jóvenes en algún momento de su vida. Dicha ginecomastia suele remitir en forma espontánea pero puede volver a aparecer.⁸⁸ Nuttall encontró ginecomastia simétrica, no dolorosa, menor de 4 cm, en aproximadamente una tercera parte de los hombres entre los 21 y 40 años de edad; la frecuencia de este hallazgo se incrementa después de los 40 años.⁸⁹ La mayoría de los sujetos estudiados desconocían esta situación. Por lo tanto, la ginecomastia sólo es anormal cuando es reciente o dolorosa, cuando evoluciona en forma rápida en un periodo corto de tiempo, cuando es nodular o francamente asimétrica.

La patogenia de la ginecomastia se conoce sólo en forma parcial.⁹⁰ El mecanismo más probable parece consistir en un aumento en la relación entre andrógenos y estrógenos efectivos.⁹¹ El estradiol es una hormona tan potente que los cambios significativos en su producción no necesariamente deben reflejarse en su concentración plasmática. Además, no existe manera de medir los niveles o efectos en el tejido blanco. Por lo tanto, se ha encontrado un aumento en la relación estradiol a testosterona en el hipertiroidismo, la cirrosis,⁹² los tumores feminizantes de células de Leydig y el síndrome de Klinefelter. Sin embargo, la ginecomastia también se ha encontrado en casos en los que la relación estradiol-testosterona libres no se encuentra alterada. Se ha implicado a diversos fármacos como causantes de ginecomastia, incluyendo digoxina, marihuana, alcohol, espironolactona,⁹³ cimetidina, metoclopramida, agentes alquilantes y otros medicamentos antitumorales,⁹⁴ y los psicotrópicos. En estas circunstancias la ginecomastia es más molesta para el paciente, que importante desde el punto de vista clínico, pero si se acompaña de disfunción eréctil o reducción de la concentración plasmática de testosterona, se requerirá un estudio más completo y tal vez de la suspensión del medicamento.

En ocasiones la presencia de ginecomastia progresiva es la clave diagnóstica de una neoplasia oculta.⁹⁵ Los tumores suprarrenales o testiculares pueden producir secreción desproporcionada de estrógenos y la consecuente ginecomastia. Por lo general los pacientes tienen aumento en la concentración plasmática de estradiol y concentración baja o normal de gonadotropina. El aumento en la concentración de estrógenos indica la necesidad de ultrasonido testicular y TC o IRM suprarrenal. Sin embargo, el estradiol es tan potente que puede desarrollar ginecomastia significativa sin elevación de su nivel plasmático. La ginecomastia progresiva, sin una explicación clara (v.gr., pubertad, cirrosis, hipertiroidismo) debe ser evaluada con estudios de imagenología de las suprarrenales y los testículos.^{96,97}

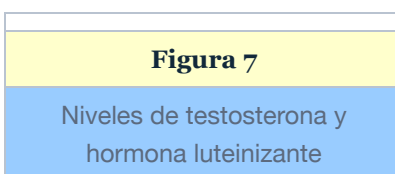
La producción ectópica de gonadotropina coriónica humana (GCH) en ocasiones se acompaña de

ginecomastia. En estas circunstancias, el aumento en los niveles estrogénicos se ha atribuido a la tumoración; sin embargo, con mayor frecuencia se explica por un aumento en la conversión de testosterona a estradiol en los testículos. La combinación de ginecomastia reciente con niveles de estrógenos elevados y GCH detectable en suero, es una indicación para la búsqueda inmediata de una tumoración primaria. Aunque el hallazgo de GCH en individuos sanos⁹⁷ ha complicado la situación, los títulos altos de esta hormona y los estudios dinámicos son de utilidad en la identificación de un tumor como la causa probable.

El tratamiento de la ginecomastia dependerá de su causa y de su evolución. La que se presenta en adolescentes casi siempre remite en forma espontánea, pero si persiste está indicada la cirugía plástica correctiva, y no deberá postergarse durante mucho tiempo pues puede causar daño psicológico en el adolescente. En los adultos se deberá investigar la exposición a fármacos, que si es posible deberán suspenderse. El tratamiento con el antagonista estrogénico tamoxifén puede ser útil en pacientes con ginecomastia dolorosa.⁹⁸

Climaterio masculino

¿Ocurre también disminución de la función testicular, similar al agotamiento ovárico que ocasiona la menopausia? Los estudios con métodos y técnicas sensibles y específicas para determinar la producción de gonadotropinas y esteroides gonadales han proporcionado muchas respuestas a esta pregunta. Varios trabajos han demostrado una disminución total de los niveles séricos de testosterona libre, que comienza a presentarse entre los 50 a 60 años de edad.^{99,100} En algunos hombres los valores caen a cifras que serían patológicas en sujetos jóvenes [ver figura 7]. Algunos autores han encontrado hombres de edad avanzada sin cambios en los niveles plasmáticos de testosterona, planteando la controversia de que exista el climaterio masculino. En forma semejante, algunos estudios han demostrado aumento en la FSH y LH, lo que sugiere insuficiencia testicular parcial, pero otros trabajos encontraron disminución en la concentración de testosterona sin aumento en la LH.¹⁰¹ Parte de este conflicto puede ser reflejo de las diferencias en la definición de ancianos sanos. En cualquier caso, el aumento en las concentraciones de FSH y LH en varones ancianos sugiere por lo menos una disminución parcial de la función testicular. Además, el envejecimiento se acompaña de reducción en la concentración de LH y en la frecuencia de pulsos de testosterona, y de aumento en la sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario a la inhibición por los andrógenos.¹⁰²⁻¹⁰⁴



El significado clínico de cualquier disminución de la función testicular después de los 50 ó 60 años está recibiendo nueva atención. Aunque existe gran variabilidad individual, los varones ancianos suelen

presentar reducción gradual en su actividad sexual. En algunos estudios esta disminución en la función eréctil se ha asociado con reducción en la concentración plasmática de testosterona libre;¹⁰⁵ pero otros estudios han encontrado que ocurre mayor disfunción sexual e hipogonadismo con la edad, pero que éstos no se relacionan entre sí.¹⁰¹ No se han realizado estudios detallados, correlativos y sobre todo longitudinales, acerca del comportamiento psicosexual, pero es evidente que el clínico deberá tomar en cuenta los síntomas referidos por los sujetos ancianos con respecto a la disminución de la potencia y pérdida de la libido. ¿Dichos cambios son acompañantes inevitables del proceso de envejecimiento? o ¿reflejan una disminución parcial en la secreción de testosterona? Al no existir una respuesta definitiva, el autor propone que la siguiente es una manera razonable de proceder.

Como cualquier síntoma, la disminución de la capacidad sexual deberá ser evaluada en el contexto total de otras enfermedades, situaciones interpersonales, examen físico y antecedentes de ingestión de medicamentos; si no existe una barrera absoluta para la función sexual normal y los niveles de testosterona se encuentran en límites normales bajos (v.gr., entre 150 y 200 ng/dl) puede considerarse el tratamiento de prueba con testosterona. Si las concentraciones de FSH y LH son bajas, en especial si la testosterona plasmática es muy baja (i.e., < 100 ng/dl), deberán medirse las concentraciones séricas de prolactina y tiroxina para excluir un síndrome de insuficiencia hipofisiaria. También se realizará un examen rectal y se medirán las concentraciones de antígeno prostático específico y de fosfatasa ácida prostática para descartar un carcinoma temprano de próstata. Si todos estos datos son normales, puede intentarse el tratamiento con enantato de testosterona, 200 mg IM cada mes, durante tres meses. Si existe mejoría real en el paciente, deberá considerarse la terapia crónica, con pleno conocimiento del enfermo acerca de los riesgos y beneficios. En pacientes sometidos a tratamiento crónico está indicado realizar exámenes rectales y determinación de antígeno prostático específico en forma periódica por la posibilidad de que el tratamiento con testosterona estimule un foco de carcinoma prostático.¹⁰⁶ Debido a esta última posibilidad, deberán también considerarse las otras opciones de tratamiento para la disfunción eréctil.

Deficiencia androgénica inducida

Hace más de 50 años Huggins demostró que la orquiectomía retrasaba el crecimiento y aliviaba el dolor del cáncer de próstata.¹⁰⁷ Desde entonces, los adelantos en la comprensión de la función testicular han dado lugar a métodos adicionales que pueden alterar el ambiente endócrino en el sexo masculino. Un resumen de los agentes que producen deficiencia androgénica ofrece una excelente revisión del eje hipotalámico-hipofisiario-testicular.¹⁰⁸

Los análogos de duración prolongada de GnRH inducen desensibilización de los gonadotropos hipofisiarios: después de la estimulación breve de la liberación de FSH y LH, los niveles de gonadotropinas llegan a ser no detectables y la testosterona plasmática disminuye a un nivel de castración.¹⁰⁹ Este tratamiento puede disminuir la hipertrofia prostática benigna, y en la actualidad se emplea como tratamiento estándar para el cáncer metastásico de próstata. En algunos pacientes produce un aumento inicial de la testosterona, que puede empeorar los síntomas. Por este motivo se prefieren los

antagonistas sintéticos de la GnRH (que no tienen efecto estimulador) para inducir el hipogonadismo. La administración de estrógenos produce hipoandrogenismo por varios mecanismos: inhibición de la secreción gonadotrópica hipotalámica e hipofisiaria, elevación del nivel de globulina unida a los esteroides sexuales (que reduce la fracción de testosterona libre), inhibición directa de los testículos y antagonismo de la acción de los andrógenos en los tejidos blanco.¹¹⁰ Se han observado efectos antitumorales comparables con el hipogonadismo inducido por análogos de GnRH y con el hipogonadismo inducido por estrógenos, pero la GnRH sintética es menos tóxica.¹¹¹ El agente antimicrobiano ketoconazol inhibe la síntesis de testosterona suprarrenal y testicular y disminuye los niveles circulantes de testosterona, aunque no en forma tan eficaz como los análogos de la GnRH.¹¹²

El efecto de la testosterona en los tejidos blanco puede antagonizarse por la flutamida, una anilida no esteroidea que bloquea el acceso intracelular o el procesamiento de la testosterona; el acetato de ciproterona, un fármaco aún no disponible en los Estados Unidos, actúa incluso mejor que la flutamida. Es probable que la inhibición de la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona demuestre ser un enfoque farmacológico eficaz para el control de la hipertrofia prostática benigna. El finasteride tiene un espectro de inhibición amplio, inhibe la acción de la 5- α -reductasa sobre esteroides tan diversos como el cortisol, la androstenediona y la testosterona.¹¹³⁻¹¹⁵ Su capacidad para bloquear la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona es promisoria porque ésta última y su metabolito androstanediol son importantes en la patogenia de la hiperplasia benigna de próstata. Este método de inducir deficiencia de andrógenos es única porque tiene menos efecto sobre la potencia sexual, ya que ésta depende principalmente de la testosterona y no de la dihidrotestosterona. Por lo tanto, la inhibición de la 5- α -reductasa es la única manera de inducir hipogonadismo que es aceptable para el paciente que está en condiciones de elegir.¹¹⁶⁻¹²¹

Reconocimientos

Figura 2 Alan Iselin.

Figura 3 Dana Burns Pizer.

Figura 5 Tom Moore.

Figura 6 Dana Burns Pizer. Adaptada de "Impotence" por R.J. Krane, I. Goldstein, e I. Saenz de Tejada, en *New England Journal of Medicine* 321:1648, 1989.

Figura 7 Al Miller. Adaptada de "Declining Testicular Function with Age", por E. L. Stearns, J. A. Mac Donnell, B. J. Kaufman y cols., en *The American Journal of Medicine* 57:761, 1974.

El autor agradece la valiosa ayuda de investigación proporcionada por Elizabeth B. Federman.

Bibliografia

1. Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sex differentiation. Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Wilson JD, Foster DW, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992, p 853
2. Lee MM, Donahoe PK: Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev 14:152, 1993
3. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, et al: Genetic basis of endocrine disease 4: the spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. J Clin Endocrinol Metab 76:17, 1993
4. Baker ML, Hutson JM: Serum levels of mullerian inhibiting substance in boys throughout puberty and in the first two years of life. J Clin Endocrinol Metab 76:245, 1993
5. Conn PM, Crowley WF Jr: Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. N Engl J Med 324:93, 1991
6. Burger HG, McLachlan RI, Robertson DM, et al: Inhibin and the regulation of testicular function. Ann N Y Acad Sci 564:1, 1989
7. Burger HG: Clinical review 46: clinical utility of inhibin measurements. J Clin Endocrinol Metab 76:1391, 1993
8. Bridges NA, Hindmarsh PC, Pringle PJ, et al: The relationship between endogenous testosterone and gonadotrophin secretion. Clin Endocrinol (Oxf) 38:373, 1993
9. Carlier JG, Steeno OP: Oligarche: the age at first ejaculation. Andrologia 17:104, 1985

10. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM: Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 240:327, 1988
11. Tilley WD, Marcelli M, McPhaul MJ: Expression of the human androgen receptor gene utilizes a common promoter in diverse human tissue and cell lines. *J Biol Chem* 265:13776, 1990
12. Govindan MV: Specific region in hormone binding domain is essential for hormone binding and trans-activation by human androgen receptor. *Mol Endocrinol* 4:417, 1990
13. Grino PB, Griffin JE, Wilson JD: Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 126:1165, 1990
14. Vermeulen A, Verdonck G: Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab* 74:939, 1992
15. Critser JK, Noiles EE: Bioassays of sperm function. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 11:1, 1993
16. Pathophysiology of Male Infertility. Sogor L, Ed. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 6:4, 1988
17. Magid MS, Cash KL, Goldstein M: The testicular biopsy in the evaluation of infertility. *Semin Urol* 8:51, 1990
18. Christensen RB, Matsumoto AM, Bremner WJ: Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome). *The Endocrinologist* 2:332, 1992
19. Hardelin J-P, Levilliers J, Young J, et al: Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 76:827, 1993
20. Bick D, Franco B, Sherins RJ, et al: Brief report: intragenic deletion of the KAL1 gene in Kallmann's syndrome. *N Engl J Med* 326:1752, 1992

21. Petit C: Molecular basis of the X-chromosome-linked Kallmann's syndrome. Trends in Endocrinology and Metabolism 4:8, 1993
22. Rosenfield RL: Diagnosis and management of delayed puberty. J Clin Endocrinol Metab 70:559,1991
23. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, et al: Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 60:258,1985
24. Randall RV, Laws ER Jr, Abboud CF, et al: Transsphenoidal microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas: results in 100 patients. Mayo Clin Proc 58:108, 1983
25. Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. Endocrinol Metab Clin North Am 21:877,1992
26. Infertility in the male. UCLA Conference. swerdloff RS (moderator). Ann Intern Med 103:906, 1985
27. Schwartz ID, Root AW: The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. Endocrinol Metab Clin North Am 20:153,1991
28. Johnson MD, Tho SPT, Behzadian A, et al: Molecular scanning of Yq11 (interval 6) in men with Sertoli-cell-only syndrome. Am J Obstet Gynecol 161:1732, 1989
29. Jequier AM, Holmes SC: Primary testicular disease presenting as azoospermia or oligozoospermia in an infertility clinic. Br J Urol 71:731,1993
30. Steinberger E, Weidman ER: Abnormalities of spermatogenesis in the human testes. Seminars in Reproductive Endocrinology 6:309, 1988
31. Sturgess JM, Chao J, Wong J, et al: Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. N Engl J Med 300:53,1979

32. Kaufman DG, Nagler HM: significance and pathophysiology of the varicocele: current concepts. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 6:349,1988
33. Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, et al: Congenital absence of the vas deferens: the fertilizing capacity of human epididymal sperm. *N Engl J Med* 323:1788,1990
34. Griffin JE, Wilson JD: The androgen resistance syndromes: 5 α -reductase deficiency, testicular feminization, and related disorders. *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. Scriver C, Beaucet AL, Sly W, et al, Eds. McGraw-Hill Book Co, New York, 1989, p 1919
35. Imperato-McGinley J, Canovatchel WJ: Complete androgen insensitivity: pathophysiology, diagnosis, and management. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 3:75,1992
36. Morrow AF, Gyorki S, Wame GL, et al: Variable androgen receptor levels in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1115,1987
37. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al: Osteoporosis in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med* 106:354,1987
38. Wilson JD, Griffin JE: The use and misuse of androgens. *Metabolism* 29:1278,1980
39. Bhasin S: Clinical review 34: androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1221, 1992
40. Spratt DI, Finkelstein JS, O'Dea LS, et al: Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a model for studies of the hormone's physiologic effects. *Ann Intern Med* 105:848, 1986
41. Shargil AA : Treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with luteinizing hormone-releasing hormone: a comparison of treatment with daily injections and with the pulsatile infusion pump. *Fertil steril* 47:492, 1987

42. Delemarre-Van de Waal HA: Induction of testicular growth and spermatogenesis by pulsatile, intravenous administration of gonadotrophin-releasing hormone in patients with hypogonadotrophic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf) 38:473, 1993
43. Simoni M, Montanini V, Faustini M, et al: Circadian rhythm of plasma testosterone in men with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism before and during pulsatile administration of gonadotrophin-releasing hormone. Clin Endocrinol (Oxf) 36:29, 1992
44. Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, et al: Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 70:792, 1990
45. Gallagher JC: Effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism. Seminars in Reproductive Endocrinology 11:201,1993
46. Behre HM, Nieschlag E: Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new long-acting androgen ester. J Clin Endocrinol Metab 75:1204,
47. Butler GE, Sellar RE, Walker RF, et al: Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys: pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth. J Clin Endocrinol Metab 75:37,1992
48. Bhasin S, Swerdloff RS, Steiner B, et al: A biodegradable testosterone microcapsule formulation provides uniform eugonadal levels of testosterone for 10-11 weeks in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 74:75, 1992
49. Margalioth EJ, Navot D, Laufer N, et al: Correlation between the zona-free hamster egg sperm penetration assay and human in vitro fertilization. Fertil Steril 45:665, 1986
50. Lipshultz LI: Infertility diagnosis (editorial). J Urol 149:1355, 1993
51. Goldstein M: Surgical therapy of male infertility (editorial). J Urol 149:1374,1993

52. Tom LKS, Swerdloff RS: GnRH antagonists: possibilities for a male contraceptive. *The Endocrinologist* 2:133, 1992
53. Tom L, Bhasin S, Salameh W, et al: Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 75:476, 1992
54. Lue TF: Erectile dysfunction: problems and challenges (editorial). *J Urol* 149:1256, 1993
55. Whitehead ED, Klyde BJ, Zussman S, et al: Diagnostic evaluation of impotence. *Postgrad Med* 88:123, 1990
56. Steers WD: Impotence evaluation (editorial). *J Urol* 149:1284, 1993
57. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG, et al: Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. *Radiology* 174:1043, 1990
58. NIH Consensus Development Panel on Impotence: Impotence. *JAMA* 270:83, 1993
59. Morales A: Nonsurgical management options in impotence. *Hosp Pract (Off Ed)* 28(3):15, 1993
60. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al: Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 326:90, 1992
61. Nitric oxide and erection (editorial). *Lancet* 340:882, 1992
62. Morley JE, Kaiser FE: Impotence: the internist's approach to diagnosis and treatment. *Adv Intern Med* 38:151, 1993

63. Lemer SE, Melman A, Christ GJ: A review of erectile dysfunction: new insights and more questions. J Urol 149:1246, 1993
64. Price DE: Managing impotence in diabetes. BMJ 307:275, 1993
65. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, et al: Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. N Engl J Med 320:1025, 1989
66. Brock GB, Lue TF: Drug-induced male sexual dysfunction: an update. Drug Safety 8:414, 1993
67. Drugs that cause sexual dysfunction: an update. Med Lett Drugs Ther 34:73, 1992
68. Galbraith RA, Michnovicz JJ: The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. N Engl J Med 321:269, 1989
69. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al: Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. Arch Neurol 43:347, 1986
70. Spark RF: Neuroendocrinology and impotence (editorial). Ann Intern Med 98:103, 1983
71. Spark RF, White RA, Connolly PB: Impotence is not always psychogenic: newer insights into hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction. JAMA 243:750, 1980
72. Van Thiel DH, Gavalier JS, Sanghvi A: Recovery of sexual function in abstinent alcoholic men. Gastroenterology 84:677, 1982
73. Gomez F, de la Cueva R, Wauters J-P, et al: Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis: the role of prolactin. Am J Med 68:522, 1980

74. Morales A, Condra M, Reid K: The role of nocturnal penile tumescence monitoring in the diagnosis of impotence: a review. J Urol 143:441,1990
75. Allen RP, Smolev JK, Engel RM, et al: Comparison of RigiScan and formal nocturnal penile tumescence testing in the evaluation of erectile rigidity. J Urol 149:1265, 1993
76. Kattan S, Collins JP , Mohr D: Double-blind, cross-over study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. Urology 37:516, 1991
77. Intracavernous injections for impotence. Med Lett Drugs Ther 29:95, 1987
78. Kerfoot WW , Carson CC: Pharmacologically induced erections among geriatric men. J Urol 146:1022, 1991
1992
79. Lee LM, Stevenson RWD, Szasz G: Prostaglandin E1 versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence: a double-blind comparison. J Urol 141:549, 1989
80. Earle CM, Keogh EJ, Wisniewski ZS, et al: Prostaglandin E1 therapy for impotence, comparison with papaverine. J Urol 143:57, 1990
81. Virag R, Shoukry K, Floresco J, et al: Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. J Urol 145:287, 1991
82. Althof SE, Turner LA, Levine SB, et al: Through the eyes of women: he sexual and psychological responses of women to their partner's reatment with self-injection or external vacuum therapy. J Urol 147:1024,1992
83. Korenman SG, Viosca SP, Kaiser FE, et al: Use of a vacuum tumescence device in the management of impotence. J Am Geriatr Soc 38:217,1990
84. Blackard CE, Borkon WD, Urna JS, et al: Use of vacuum tumescence device for impotence secondary to venous leakage. Urology 41:225,1993

85. Merrill DC: Clinical experience with Mentor inflatable penile prosthesis in 206 patients. *Urology* 28:185,1986
86. Montague DK: Impotence therapy (editorial). *J Urol* 149:1313, 1993
87. Witherington R: Mechanical devices for the treatment of erectile dysfunction. *Am Fam Physician* 43:1611, 1991
88. Biro FM, Lucky AW , Huster GA, et al: Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 116:450,1990
89. Nuttall FQ: Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 48:338,1979
90. Braunstein GD: Gynecomastia. *N Engl J Med* 328:490,1993
91. Wilson JD: Gynecomastia: a continuing diagnostic dilemma (editorial). *N Engl J Med* 324:334,1991
92. Boyden TW , Pamenter RW: Effects of ethanol on the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Endocr Rev* 4:389,1983
93. Huffman DH, Kampmann JP, Hignite CE, et al: Gynecomastia induced in normal males by spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* 24:465,1978
94. Sherins RJ, Olweny CLM, Ziegler JL: Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 299:12, 1978
95. Kuhn JM, Mahoudeau JA, Billaud L, et al: Evaluation of diagnostic criteria for Leydig cell tumors in adult men revealed by gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:407,1987

96. Coen P, Kulin H, Ballantine T, et al: An aromatase-producing sexcord tumor resulting in prepubertal gynaecomastia. N Engl J Med 324:317,1991
97. Borkowski A, Muquardt C: Human chorionic gonadotropin in the plasma of normal, nonpregnant subjects. N Engl J Med 301:298, 1979
98. Parker LN, Gray DR, Lai MK, et al: Treatment of gynecomastia with tamoxifen: a double-blind crossover study. Metabolism 35:705, 1986
99. Morley JE, Kaiser FE: Sexual function with advancing age. Med Clin North Am 73:1483,1989
100. Vermeulen A: Clinical review 24: androgens in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 73:221,1991
101. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, et al: Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. J Clin Endocrinol Metab 71:963,1990
102. Deslypere JP, Kaufman JM, Vermeulen T, et al: Influence of age on , pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotrophs to sex hormone feedback in men. J Clin Endocrinol Metab 64:68,1987
103. Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, et al: Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. J Clin Endocrinol Metab 75:707,1992
104. Vermeulen A, Kaufman JM: Role of the hypothalamo-pituitaryfunction in the poandrogenism of healthy aging (editorial). J Clin Endocrinol Metab 75:704,1992
105. Tenover JS: Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 75:1092,1992
106. Jackson JA, Waxman J, Spiekerman AM: Prostatic complications of testosterone replacement therapy. Arch Intern Med 149:2365,1989

107. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293,1941
108. Santen RJ: Endocrine treatment of prostate cancer. *The Endocrinologist* 2:384,1992
109. Glode LM, Smith JA Jr, Leuprolide Study Group: Long-term suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone by daily administration of leuprolide. *J Urol* 137:57,1987
110. Veldhuis JD, Sowers JR, Rogol AD, et al: Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism. *N Engl J Med* 312:1371,1985
111. The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 311:1281, 1984
112. Denis L, Chaban M, Mahler C: Clinical applications of ketoconazole in prostatic cancer. *Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer. EORTC Genitourinary Group Monograph 2, Part A.* Schroeder FH, Richards B, Eds. Alan R. Liss, Inc, New York, 1985, p 319
113. Rittmaster RS: Finasteride. *N Engl J Med* 330:120,1994
114. Imperato-McGinley J, Shackleton C, Orlic S, et al: C19 and C21 5b/5a metabolite ratios in subjects treated with the 5a-reductase inhibitor finasteride: comparison of male pseudohermaphrodites with inherited 5a-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 70:777,1990
115. Geller J: Effects of finasteride, a 5a-reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1552, 1990
116. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 327:1185, 1992
117. Lange PH: Is the prostate pill finally here? *N Engl J Med* 327:1234, 1992

118. Stone NN: Treatment options in benign prostatic hypertrophy. Hosp Pract (Off Ed) 27(10A):85, 1992
119. Horton R: Benign prostatic hyperplasia: new insights (editorial). J Clin Endocrinol Metab 74:504A, 1992
120. McConnell JD, Wilson JD, George FW , et al: Finasteride, an inhibitor of 5 α -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 74:505,1992
121. Beisland HO, Binkowitz B, Brekkan E, et al: Scandinavian clinical study of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 22:271, 1992

Figuras

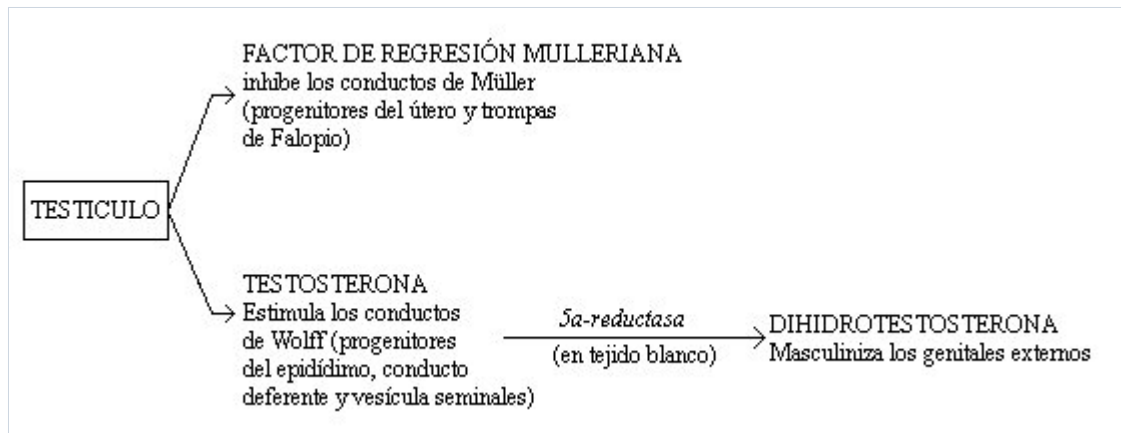


Figura 1 Secreción hormonal del testículo fetal. Dos sustancias secretadas por el testículo fetal promueven la diferenciación de los genitales masculinos. La glucoproteína conocida como factor de regresión mülleriana inhibe el desarrollo de los conductos de Müller y la testosterona estimula la diferenciación de los conductos de Wolff hacia los genitales internos masculinos. La dihidrotestosterona, un metabolito de la testosterona, promueve la virilización externa.

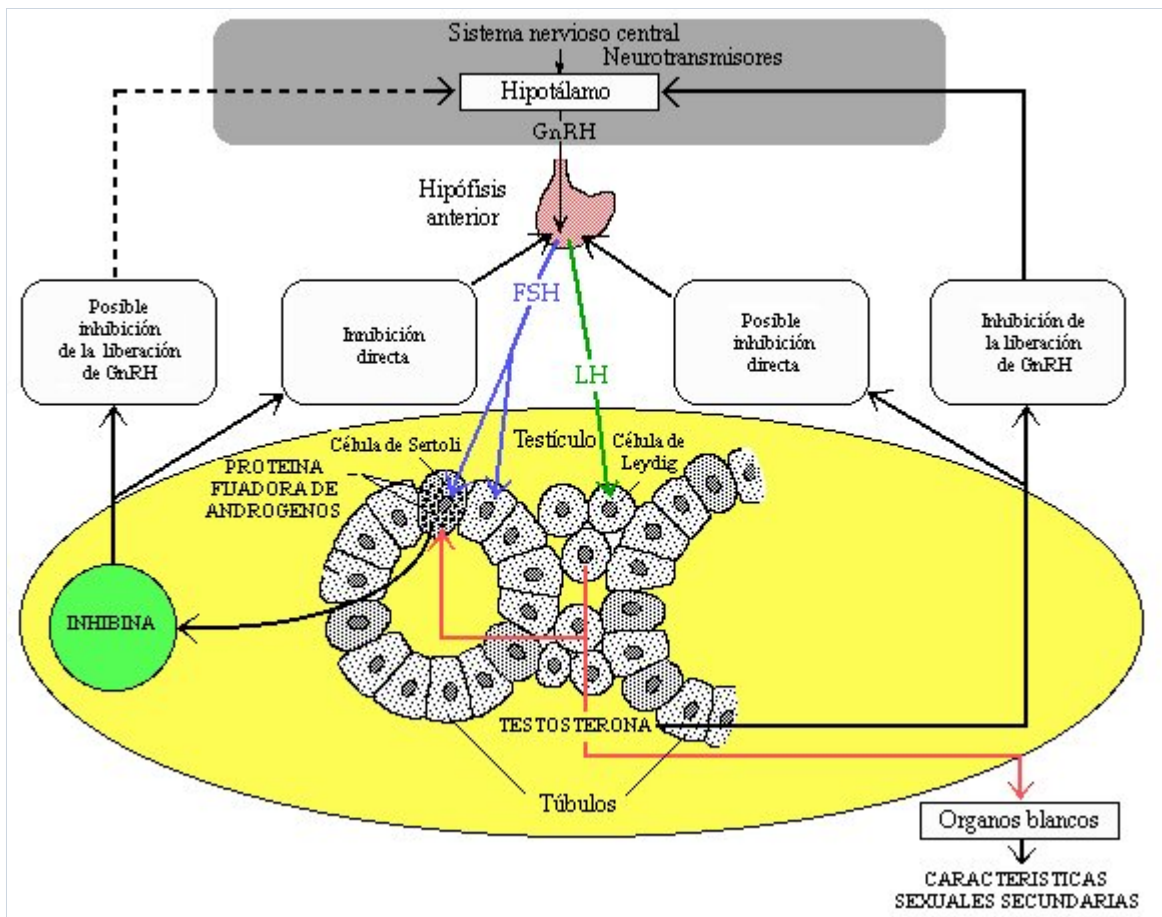


Figura 2 Eje hipotálamo-hipófisis-testículo La regulación hormonal del eje hipófisis-testículo incluye las interacciones del hipotálamo, hipófisis anterior, testículo y túbulos seminíferos. La secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por el hipotálamo estimula la síntesis y liberación de hormona folículo estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH) por la hipófisis. La FSH actúa directamente sobre las células de Sertoli dentro de los túbulos seminíferos produciendo la síntesis de una proteína fijadora de andrógenos, también promueve la apertura tubular. La LH induce la producción de testosterona por las células de Leydig, que se difunde a los túbulos adyacentes y estimula la espermatogénesis. La testosterona actúa a través de un asa de retroalimentación sobre el hipotálamo y posiblemente sobre la hipófisis anterior, limitando de esta forma la producción de LH. La proteína inhibina, secretada por las células de Sertoli, actúa sobre la hipófisis para limitar la producción de FSH, también puede actuar en forma indirecta por vía hipotalámica limitando la secreción de GnRH y, en consecuencia, de FSH.

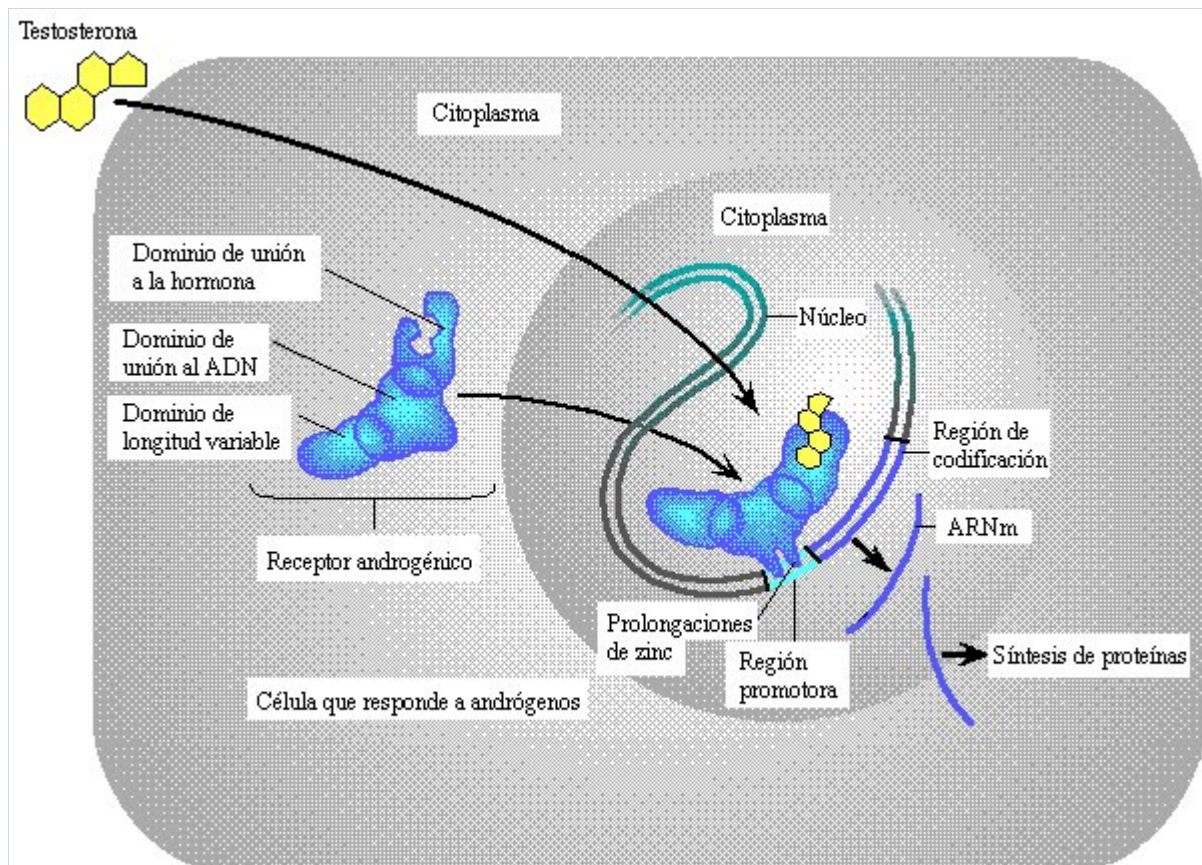


Figura 3 Efectos intracelulares de la testosterona Los efectos intracelulares de la testosterona son mediados por el receptor de andrógenos en las células que responden a esta hormona. El complejo hormona-receptor se une a la región promotora de un gen que responde a andrógenos, estimulando la transcripción de ARNm y la síntesis proteica.

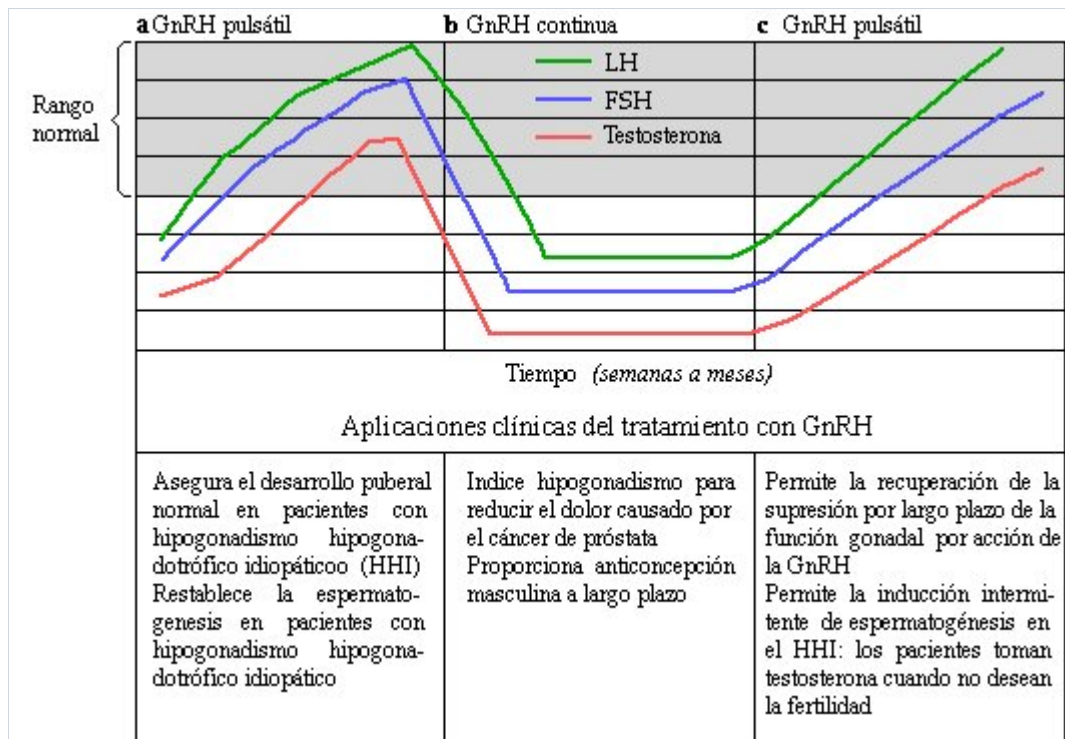


Figura 5 Aplicaciones clínicas del tratamiento con GnRH (a) Los pulsos de GnRH sintética, con la frecuencia y amplitud adecuadas, reproducen todas las características de la función reproductiva masculina normal en los varones con deficiencia de GnRH. (b) La administración tónica o continua de GnRH suprime la producción de gonadotropinas y testosterona (y la espermatogénesis, que no se muestra en la figura). (c) La supresión que se observa en (b) es reversible. Cuando se administra de nuevo GnRH en forma de pulsos apropiados, se restablece la función endócrina normal del adulto.

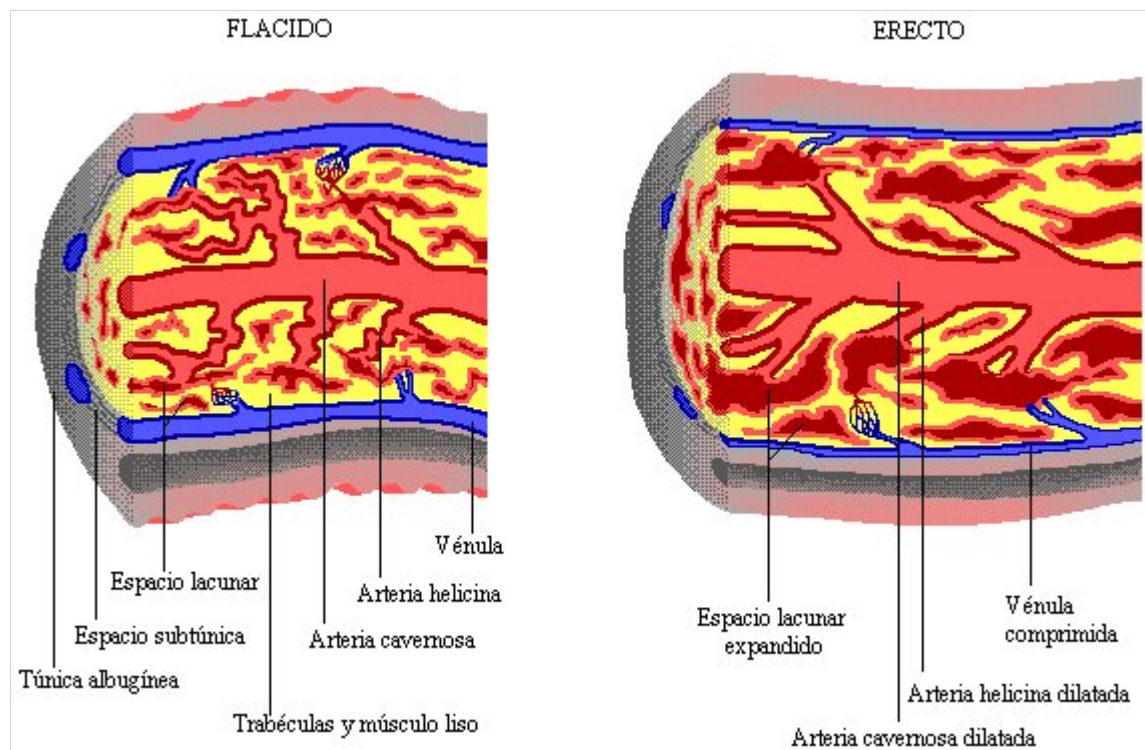


Figura 6 Mecanismo de erección del pene Se muestra un mecanismo hipotético de la erección del pene. En el estado flácido, las arterias helicinas constreñidas limitan la circulación sanguínea a los espacios lacunares, y la sangre drena a través de las vénulas del espacio por debajo de la túnica. En el estado erecto, los nervios autonómicos eferentes dilatan las arterias cavernosas y helicinas, lo que aumenta la circulación sanguínea hacia los espacios lacunares. La relajación de las trabéculas de músculo liso permite la expansión de la estructura trabecular contra la túnica albugínea, lo que elonga y comprime las vénulas del espacio por debajo de la túnica, disminuyendo el retorno venoso.

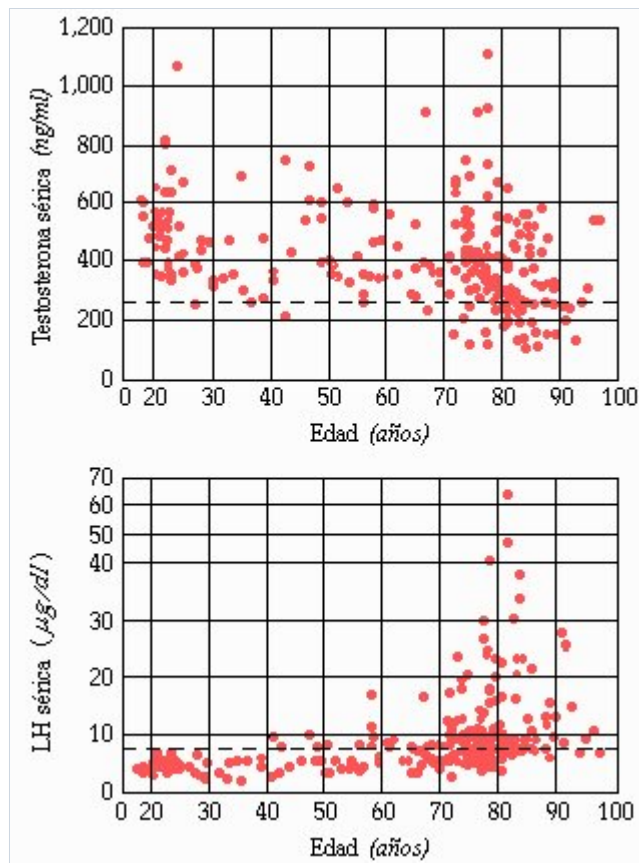


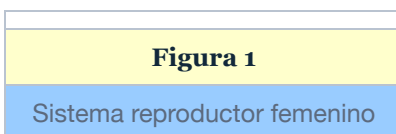
Figura 7 Niveles de testosterona y hormona luteinizante Los niveles de testosterona y de hormona luteinizante varían en individuos sanos entre los 18 y 97 años de edad. En los mayores de 60 años, una caída en las cifras de testosterona acompañada de un incremento en las de LH, indica un deterioro primario en la función gonadal.

III OVARIOS

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Fisiología

El sistema reproductor femenino puede ser visto como un sistema de cuatro niveles, que incluyen: (1) el sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo; (2) la hipófisis anterior; (3) los ovarios y (4) las estructuras ductales: útero y trompas de Falopio [ver figura 1].

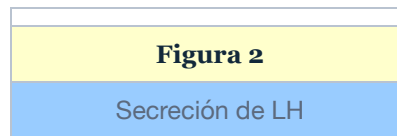


NIVELES 1 Y 2: HIPOTALAMO E HIPOFISIS

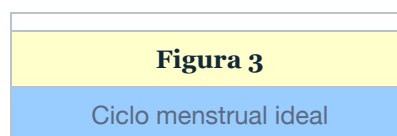
La señal que dirige la función gonadal en la mujer es un decapeptido hipotalámico, llamado hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).¹ La GnRH se secreta de manera pulsátil en el núcleo arcuato del hipotálamo por las neuronas hipofisiotrópicas, donde su secreción es controlada por la influencia opuesta de por lo menos dos catecolaminas: la dopamina actuando como inhibidor y la norepinefrina como facilitador. La GnRH es transportada a las células gonadotrópicas situadas en la porción anterior de la hipófisis a través del sistema porta hipofisiario. Después de unirse a un receptor de membrana específico, la GnRH estimula la producción de las dos gonadotropinas hipofisiarias, la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), que son idénticas químicamente a las del hombre. En ambos sexos la secreción de FSH y LH es pulsátil.

Cada pulso de LH corresponde a un pulso previo de GnRH, por lo tanto, la toma frecuente de muestras de LH a través de un catéter intravenoso se utiliza para estudiar el comportamiento de la GnRH. En el hombre adulto los pulsos oscilan en torno a un nivel sostenido y tónico, con un ritmo diurno ligero. Sin embargo, en las mujeres existen cambios secuenciales en la amplitud y la frecuencia de los pulsos durante todo el ciclo menstrual [ver figura 2]. En la primera mitad del ciclo, o fase folicular, ocurren pulsos de baja amplitud cada 60 a 90 minutos aproximadamente, aumentando en forma súbita poco antes de la ovulación, a la mitad del ciclo. Durante la segunda parte del ciclo, o fase lútea, los pulsos son de mayor amplitud pero de mucho menor frecuencia, en ocasiones de un solo pulso al día. Los trastornos de esta secreción pulsátil, algunos tal vez secundarios al aumento en la supresión de la GnRH producida

por las endorfinas, contribuyen a las irregularidades menstruales.



Durante la infancia la secreción de gonadotropinas es mínima. Se considera que el inicio en la secreción de gonadotropinas durante la pubertad es de origen central, se encuentra controlado genéticamente y está relacionado en forma estrecha con la adquisición de un peso corporal suficiente. Al principio las gonadotropinas se secretan durante el sueño, pero más tarde las 24 horas del día; durante un periodo de tres a cuatro años se presentan incrementos progresivos en la secreción de gonadotropinas, antes de que se presente el patrón cíclico y se establezcan los periodos menstruales regulares [*ver figura 3*]. Cuando se logran establecer los ciclos regulares, la secreción de FSH inicia su incremento en los últimos días del periodo menstrual anterior; esto estimula la maduración de un grupo de folículos, uno de los cuales pronto será dominante. El aumento en la secreción de estradiol por este folículo potencia la acción local de la FSH y produce retroalimentación positiva sobre la hipófisis, contribuyendo a la elevación súbita de FSH y LH a la mitad del ciclo. Este pulso a la mitad del ciclo, crucial para la ovulación, parece requerir de esteroides ováricos, del aumento en la frecuencia de pulsos de la GnRH y quizá de otros factores. La secreción máxima de LH contribuye a la ruptura del folículo dominante (ovulación) y a la formación del cuerpo amarillo. En este momento los niveles de LH disminuyen de la misma forma súbita en que se elevaron.



La prolactina es necesaria para la lactancia. Se desconoce si tiene algún papel fisiológico en el ciclo menstrual, pero cuando la secreción de prolactina es alta se suprimen los efectos de las gonadotropinas.

NIVELES 3 Y 4: OVARIOS Y ESTRUCTURAS DUCTALES

El ovario secreta estrógenos, inhibinas, progesterona y andrógenos. El principal estrógeno es el 17 beta-estradiol (E_2) que tiene efectos estimulantes notables sobre útero, mamas, vagina y uretra distal. Los estrógenos estimulan el crecimiento de las mamas, la secreción y la nutrición de la vagina, y mantienen la integridad del epitelio de la uretra distal. En la primera mitad del ciclo menstrual los estrógenos estimulan la proliferación del endometrio e inducen la producción de receptores para estrógenos y progesterona en las células endometriales.

La progesterona es el producto primordial del cuerpo amarillo, sus niveles se elevan progresivamente

después de la ovulación, acompañados de un segundo pico de secreción de estradiol. Durante 1 a 2 años después de la menarca, solamente cerca del 10 por ciento de los ciclos son ovulatorios y en éstos la progesterona es secretada en menor cuantía y la duración de la fase lútea es más corta. Durante un periodo de 2 a 3 años posmenarca la frecuencia de ciclos ovulatorios se incrementa, la secreción de progesterona se eleva y la fase lútea alcanza una duración media de 14 días.

Los efectos combinados de los estrógenos y progesterona, además de otras muchas funciones, convierten el endometrio proliferativo de la fase folicular a un endometrio secretor de la fase lútea. Durante esta última fase, los niveles de FSH y LH están suprimidos, probablemente debido a los efectos provocados por el incremento en las cifras de estrógenos y progesterona. Al final del periodo de 2 semanas de duración del cuerpo lúteo, los valores estrogénicos y progestacionales caen, iniciando la descamación endometrial y provocando el periodo menstrual. Un nuevo ciclo se inicia inmediatamente, conforme se elevan los niveles de FSH y varios folículos maduran.

Las variaciones en la amplitud y la frecuencia del pulso de la GnRH provocan diferentes relaciones entre la FSH y la LH. En general, los pulsos no frecuentes de GnRH favorecen la síntesis de ARN mensajero (ARNm) de la cadena beta de la LH. Además, el ovario produce varias hormonas proteínicas, inhibinas y activinas, que afectan la concentración de la FSH. La concentración sérica de inhibinas aumenta hacia el final de la fase folicular de cada ciclo, y alcanza su máximo el día de la ovulación [*ver figura 3*]. Después, se producen inhibinas en el cuerpo lúteo, y el aumento en la concentración de esta hormona durante el principio de la fase lútea puede contribuir a la disminución en la concentración de FSH que ocurre durante esta fase. Por otra parte, las activinas aumentan la secreción de la FSH. Ambos compuestos parecen tener funciones endócrinas, parácrinas y quizá autócrinas, pero la función exacta de estos compuestos dentro del ciclo menstrual aún no se determina.²

Una pequeña cantidad de testosterona es secretada directamente por el ovario. La androstenediona es otro andrógeno ovárico importante. El papel principal de los andrógenos ováricos puede estar en los ovarios, pero la androstenediona secretada sirve como prohormona para la conversión periférica a testosterona o estrona. En la mujer los andrógenos ováricos contribuyen al estado anabólico. En exceso, inhiben el ciclo menstrual normal.¹

El cuarto nivel del sistema reproductor femenino es la anatomía genital: útero, trompas de Falopio, vagina e introito. Estos órganos no secretan hormonas, además de las prostaglandinas; sin embargo, son órganos blanco para los esteroides sexuales, así como los sitios que con más frecuencia producen síntomas en caso de disfunción endócrina del aparato reproductor.

El ciclo menstrual comienza a considerarse desde el primer día de hemorragia de un periodo hasta el primer día del periodo siguiente. Este intervalo tiene una duración promedio de 35 días en las adolescentes y de 28 a 29 en las mujeres entre 20 y 40 años de edad, aumentando después hasta 50 días en las pacientes perimenopáusicas.³

Entre los principales trastornos ginecológicos de origen endócrino observados por el internista se encuentran el sangrado menstrual anormal (excesivo o deficiente), la galactorrea y el hirsutismo. El sistema de cuatro niveles expuesto proporciona un enfoque racional para hacer el diagnóstico diferencial de las alteraciones.

Trastornos en la menstruación: amenorrea primaria

La ausencia completa y primaria de la menstruación en un individuo fenotípicamente femenino no es un problema común, y generalmente es visto por un pediatra o ginecólogo. A pesar de ello, es conveniente realizar un análisis breve de este trastorno.⁴

DEFECTOS HIPOTALAMICOS

La ausencia aislada de GnRH se presenta con menos frecuencia en la mujer que en el hombre; la paciente crece en forma normal hasta la pubertad, pero puede adquirir proporciones eunucoides por el retardo en el cierre de las epífisis de crecimiento. Al examen físico se encuentra ausencia de desarrollo mamario, genitales externos femeninos de aspecto inmaduro, vagina atrófica, útero pequeño y vello púbico escaso. Los niveles de gonadotropinas se encuentran bajos, reflejando el origen central del hipogonadismo. La estimulación con LRH exógena puede provocar una secreción rápida y aumentada de gonadotropinas, pero se puede requerir un tratamiento previo durante varios días para estimular a los gonadotropos hasta el punto de responder a un bolo de GnRH. La presencia de anosmia identifica la ausencia de GnRH debida a un síndrome de Kallman.

La menarca se puede retrasar en algunas adolescentes que realizan ejercicio en forma vigorosa o llevan dietas restringidas; las bailarinas de ballet, las corredoras de fondo y las adolescentes que trotan más de 48 km por semana pueden mostrar estos efectos.

DEFECTOS HIPOFISIARIOS

La incapacidad aislada de la hipófisis para producir gonadotropinas es extremadamente rara: más frecuentemente la hipófisis es destruida parcialmente por un tumor, ya sea un adenoma cromóforo que nace dentro de la glándula o por un craneofaringioma, un defecto congénito que afecta al hipotálamo y a la hipófisis. En estas personas la hormona de crecimiento también se encuentra afectada, por lo que además de la amenorrea primaria se presenta talla corta. Los niveles de gonadotropinas se encuentran bajos. Es necesario utilizar la resonancia magnética (IRM) o la tomografía computada (TC) y el examen de los campos visuales. Los tumores hipofisarios productores de prolactina también pueden ocasionar amenorrea primaria. Estos tumores a menudo son microadenomas, por lo que la medición de las concentraciones plasmáticas de prolactina tiene más sensibilidad que los estudios radiológicos en su detección.

DEFECTOS OVARICOS

Los defectos a nivel ovárico son la causa de cerca del 50 por ciento de las amenorreas primarias. El síndrome de Turner y sus variantes son los que mejor se conocen.⁵ En el síndrome completo, la amenorrea primaria y la inmadurez de los genitales se acompañan de talla corta y diversas anomalías congénitas. La lesión gonadal consiste en una falla en el desarrollo verdadero de los folículos, encontrando por esta razón niveles elevados de gonadotropinas en plasma. Las pacientes tienen cromatina sexual negativa y su cariotipo muestra un patrón 45X; su distinción clínica es relativamente fácil.

El síndrome de ovarios poliquísticos y sus variables [*ver adelante*, Síndrome de ovarios poliquísticos] es la causa de cerca del 8 a 10 por ciento de las amenorreas primarias.

Mucho más problemática es la detección de mujeres con trastornos cromosómicos de mosaicismo, cuyas células presentan una mezcla de cariotipos y su diagnóstico es aún más difícil cuando algunas células son normales. Por ejemplo, una paciente con un mosaicismo de 45X/46XX puede tener estatura casi normal, pocas anomalías corporales y presentar amenorrea primaria o secundaria. Han ocurrido embarazos en 24 enfermas con variantes del síndrome de Turner, pero muchos de estos embarazos fueron anormales.

DEFECTOS UTERINOS

Los defectos uterinos también pueden causar amenorrea primaria. La ausencia aislada del útero se encuentra en el síndrome de Rokitansky; la pubertad es por lo demás normal, el cariotipo es 46XX y los niveles de gonadotropinas son normales. Las anomalías de desarrollo del aparato urinario son comunes, por lo que está indicada la urografía excretora en estas pacientes. También hay agenesia uterina y de la porción superior de la vagina en pacientes con feminización testicular y otros síndromes de pseudohermafroditismo masculino asociados a resistencia androgénica. Estas pacientes tienen desarrollo de las mamas en vista de que sus estrógenos son eficaces. Tienen cariotipos 46,XY y sus niveles de gonadotropinas a menudo se encuentran ligeramente elevadas.⁶

Tabla 1 Factores que influyen en la decisión de usar tratamiento estrogénico para prevenir la osteoporosis

<i>Cracterísticas de las pacientes que es más probable que reciban beneficio con el tratamiento estrogénico</i>	<i>Características de las pacientes con menos probabilidad de beneficiarse</i>
• Delgadas • De raza blanca • Sedentarias • Fumadoras • Ingesta baja de calcio • Con extirpación previa del útero • Madre con lordosis de columna • Historia familiar de enfermedad coronaria	• Obesas • De raza negra • Con actividad física • Antecedente de trombosis venosa profunda • Hermana con antecedente de cáncer de mama

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

En la evaluación inicial se deberá obtener cualquier antecedente de algún problema similar. Los hallazgos importantes que deberán buscarse en la exploración física son: estatura de la paciente, grado de desarrollo mamario, presencia o ausencia de útero, hirsutismo y anomalías somáticas [ver figura 4]. El método diagnóstico fundamental, después de haber obtenido los datos anteriores, es la asignación de la causa a un mecanismo fisiopatológico central o periférico. Si los niveles de gonadotropina se encuentran elevados, el defecto reside en las gónadas y entonces deberá realizarse el estudio citogenético para determinar la causa exacta. Si no se encuentra evidencia de efecto estrogénico y las concentraciones de FSH están bajas o normales, el defecto está en hipotálamo o hipófisis, por lo que será necesaria la TC o la IRM de la hipófisis u otros estudios especializados de la función hipofisiaria. Si el desarrollo mamario y las concentraciones de gonadotropinas son normales, la ausencia del útero puede ser la causa.

Figura 4
Evaluación de amenorrea primaria

Por lo general, el tratamiento resulta obvio una vez que se ha identificado la enfermedad de fondo. En las adolescentes normales que llevan dietas rigurosas o realizan ejercicio físico extenuante, bastará con llevarlas al peso corporal ideal y brindar información adecuada al respecto. El hipogonadismo hipotalámico puede tratarse con estrógenos y progesterona para producir el desarrollo de las mamas y

para estimular los periodos menstruales; la administración pulsátil de GnRH en una forma dinámica que reproduzca el patrón normal puede inducir la maduración puberal completamente normal, incluyendo la ovulación y la fertilidad.⁷ Las mujeres con insuficiencia gonadal requieren tratamiento sustitutivo; estará indicada la gonadectomía en las enfermas con cromosomas Y. El daño psicológico que a menudo entraña la inmadurez sexual requiere orientación y apoyo considerables.

Trastornos de la menstruación: amenorrea secundaria

El término amenorrea secundaria se refiere a la suspensión de los periodos menstruales en una mujer que tenía ciclos normales previamente. El médico debe considerar el mismo sistema de cuatro etapas, aunque las etiologías de cada nivel y su importancia relativa son totalmente diferentes. Antes de desarrollar cualquier diagnóstico diferencial se debe hacer énfasis en que la explicación más común de la amenorrea secundaria en mujeres no menopáusicas es el embarazo. Resulta innecesario, riesgoso y penoso someter a una mujer embarazada a un estudio de amenorrea. Por consiguiente, debe realizarse la medición sérica o urinaria de gonadotropinas coriónicas. En la discusión que se expone a continuación se supone que la enferma no está embarazada ni es menopáusica.

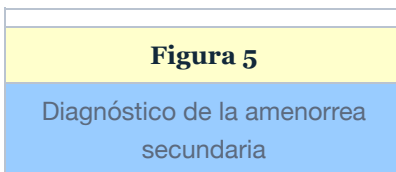
La manera más amplia para interpretar la amenorrea secundaria consiste en afirmar que toda mujer en edad reproductiva con útero sano que no presente periodos menstruales, se encuentra embarazada o presenta anovulación. Este concepto refleja la vida media limitada del cuerpo amarillo (14 días). Dos semanas después de la ovulación, a menos que exista un embarazo, las concentraciones plasmáticas de estrógenos, progesterona e inhibinas disminuyen y el endometrio se desprende. Debido a que la falta de respuesta del útero a las hormonas es muy rara, la evaluación de la amenorrea secundaria depende sobre todo de la demostración de que la producción cíclica de gonadotropinas es deficiente o de que el ovario no responde.

DEFECTOS HIPOTALAMICOS

A pesar de que la deficiencia hipotalámica es la causa menos frecuente de amenorrea primaria, el motivo más común de amenorrea secundaria es la deficiencia en la secreción súbita de LH requerida para la ovulación: la llamada amenorrea hipotalámica. La secreción basal de FSH es baja o normal, pero existe un defecto en la secreción de estrógenos o en la amplitud o frecuencia de liberación de LH que evita que ocurra el aumento súbito normal en la secreción de LH y FSH a la mitad del ciclo. Este patrón hormonal se relaciona con muchos tipos de tensión psicológica leve, como encontrarse lejos del hogar ya sea en el campo o en la escuela, y con la pérdida leve de peso o aumento del ejercicio; algunas veces ocurre sin motivo aparente. Ya que la secreción basal de estrógenos se mantiene intacta, el endometrio de las pacientes está sometido en forma crónica a un estímulo proliferativo bajo y es probable que la proteína fijadora de progesterona esté presente. Cuando se administra progesterona durante poco tiempo, las enfermas responden con sangrado por privación, en forma parecida a un periodo normal. Esta prueba es el dato inicial más valioso en el diagnóstico de amenorrea secundaria. Por el precio de una inyección de progesterona (100 mg) o de unas cuantas tabletas de progestina oral pura como la

medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg diarios durante cinco días, el clínico cuenta con un bioensayo seguro de los niveles de estrógenos y de FSH y la confirmación de que el útero responde en forma normal, lo que al mismo tiempo tranquiliza a la paciente al restablecerse la menstruación. Esta prueba debe realizarse antes que otros estudios diagnósticos [ver figura 5].

El término amenorrea hipotalámica también se aplica a una situación que implica un trastorno más severo del eje hipotálamo-hipofisiario. En esta variante la secreción basal de estrógenos es baja y la prueba con progesterona no induce hemorragia por privación. El síndrome se relaciona con pérdida importante de peso, como en la anorexia nerviosa, con estados tensionales emocionales o psicológicos graves, con el ejercicio o el adiestramiento musical intensos, o bien, sin causa aparente.⁸ El espectro de gravedad clínica es variable, lo mismo que las alteraciones fisiopatológicas. En algunas pacientes la frecuencia de liberación de gonadotropinas (y por inferencia, de GnRH) está disminuida, pero la amplitud del pulso hormonal es normal. En otras, de manera más notable en pacientes con anorexia severa, la liberación de GnRH retrocede del patrón adulto a un patrón característico de la niñez prepuberal; los pulsos hormonales disminuyen tanto en amplitud como en frecuencia. Por lo tanto, existe una amplia variedad de síndromes de amenorrea hipotalámica.



El tratamiento de la amenorrea hipotalámica dependerá de su severidad y de su mecanismo de producción. En las mujeres que responden adecuadamente a la progesterona, la paciencia, información y una relación que la apoye y tranquilice, podrán ser suficientes y el fenómeno se corregirá por sí solo. Las pacientes con bajo peso deben ser alentadas a ganar algunos kilos para aumentar la posibilidad de retorno espontáneo de los periodos menstruales. A causa de la creciente evidencia de la desventaja que tiene el estímulo estrógeno sin oposición alguna, el autor prefiere la administración periódica de pequeñas dosis de progestágenos para lograr un sangrado por privación. La medroxiprogesterona, 10 mg diarios por 5 días cada 2 meses, funciona adecuadamente para este propósito, logrando tres cosas: la paciente recupera la confianza en sí misma, se evita el estímulo excesivo de los estrógenos para el endometrio y no se pierde la orientación diagnóstica para aquellas enfermas que en raras ocasiones avanzan hacia una deficiencia hipofisiaria verdadera. Las mujeres que desarrollan insuficiencia hipofisiaria responden adecuadamente a la progesterona mientras sus niveles de FSH se mantienen intactos. A medida que la deficiencia de FSH se establece (y por consiguiente de estrógenos) los progestágenos serán incapaces de producir un sangrado por privación, alertando al clínico hacia los diagnósticos más difíciles (ver adelante).

En las pacientes con amenorrea hipotalámica que desean embarazarse, la inducción satisfactoria de la menstruación con progesterona se correlaciona con el éxito para inducir la ovulación con clomifeno. La

dosis inicial de clomifeno debe ser baja, de 50 mg al día durante 3 días; si con esta dosis no se obtienen resultados satisfactorios, la misma se incrementará en forma progresiva hasta 100 mg al día durante 5 días. Se deberá esperar un mes después de cada tratamiento para estar seguro de que no ha ocurrido el embarazo ni se presenta la menstruación. Si no se obtiene éxito con el clomifeno se puede intentar el tratamiento con gonadotropinas. Sin embargo, el tratamiento con GnRH sintética es más fisiológico, más tolerable y menos costoso. La hormona liberadora hipotalámica puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa a través de un catéter. Los pulsos hormonales se ajustan para simular los intervalos naturales de 90 a 120 minutos.^{9,10} Los mejores resultados se obtienen con la administración intravenosa ajustada por medio de una bomba de infusión operada por batería y transportada al igual que un marcapaso transitorio, aunque también puede funcionar la auto-aplicación durante las horas del día. Es interesante que el tratamiento con GnRH es más eficaz cuando la deficiencia de GnRH es absoluta. Las pacientes con deficiencias parciales de GnRH tienen riesgo de sufrir embarazos múltiples, a menos que se usen dosis muy pequeñas de esta hormona.

Amenorrea de la atleta

La amenorrea que ocurre entre las atletas merece atención especial por su frecuencia e implicaciones terapéuticas. Los estudios prospectivos han demostrado defectos en la fase lútea en algunas mujeres asintomáticas: ya sea secreción subnormal de progesterona en mujeres con ciclos de duración normal o acortamiento de la fase lútea.¹¹ Un número cada vez mayor de mujeres jóvenes, al parecer en excelente estado de salud, presentan oligomenorrea y amenorrea.^{12,13} Los factores contribuyentes incluyen constitución delgada, ejercicio físico extenuante, tensión psicológica, seguir dietas de moda y trastornos de la alimentación. La combinación de un trastorno de la alimentación, amenorrea y osteoporosis se ha denominado triada de la atleta. Al parecer, la amenorrea ocurre por un trastorno del ritmo neuroendócrino; aunque a veces la alteración puede ser muy grave, parece ser reversible. Cuando los factores contribuyentes se corrigen parcial o completamente la menstruación reaparece y la fertilidad no se afecta.

Los múltiples informes acerca de la aparición de osteopenia, osteoporosis evidente y fracturas por actividades deportivas en estas pacientes refleja un problema agregado.^{14,15} Las concentraciones de estrógenos y la densidad ósea en atletas amenorreicas son menores que los valores encontrados en mujeres eumenorreicas de características similares, y es probable que la disminución del contenido óseo no se corrija después de reanudarse la menstruación. En otras palabras, al nunca alcanzar una masa ósea normal pico, estas atletas tendrán mucho mayor riesgo de osteoporosis posmenopáusicas. Por lo tanto, las mujeres que no deseen disminuir el grado de ejercicio deben considerar el tratamiento con estrógenos-progesterona y calcio.¹⁶

DEFECTOS HIPOFISIARIOS

La deficiencia adquirida de gonadotropinas comúnmente suele ser ocasionada por la necrosis posparto de la hipófisis (síndrome de Sheehan) tumores primarios o metastásicos y granulomas. Las

concentraciones de FSH y LH suelen estar bajas, por lo que la prueba con progesterona no produce hemorragia por privación [ver figura 5]. Otras hormonas hipofisarias también pueden estar disminuidas, aunque en etapas tempranas del padecimiento puede afectarse únicamente la hormona de crecimiento y producir poca o nula sintomatología en la mujer adulta. Deberán investigarse síntomas locales de un tumor hipofisiario, como cefalea y alteraciones en los campos visuales, para confirmar el diagnóstico. Debe realizarse TC o IRM de la hipófisis, así como medición de estrógenos, gonadotropinas y prolactina en los pacientes que no responden a la progesterona. Mientras más tiempo persista la amenorrea mayor posibilidad de que un tumor hipofisiario sea la causa. En la paciente ocasional con un tumor hipofisiario que al principio tiene suficiente efecto estrogénico para responder a la progesterona la medición repetida de progestina revelará la deficiencia estrogénica progresiva.

La hiperprolactinemia, ya sea secundaria a un defecto hipotalámico o a un tumor hipofisiario, es la causa de aproximadamente 25 por ciento de los casos de amenorrea secundaria. Los tumores frecuentemente son microadenomas y se observan sólo con TC o IRM. Por lo tanto, la medición de los niveles de prolactina deberá realizarse en forma temprana durante el estudio de las enfermedades con amenorrea secundaria, ya que existe un excelente tratamiento para esta alteración.

DEFECTOS OVÁRICOS

La insuficiencia ovárica primaria es una causa muy rara de amenorrea secundaria en mujeres jóvenes.¹⁷ Puede ocurrir en pacientes con disgenesia gonadal y mosaicismo que presentan algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner, pero su grado de afección es tan leve que pasan desapercibidas. Estas mujeres suelen presentar defectos en la cromatina sexual estudiada por frotis de raspado bucal o en el cariotipo, así como niveles elevados de gonadotropinas. En la medición de éstas, el ensayo para FSH distingue mejor los niveles normales de los anormales en comparación con la LH. En aquellas pacientes que no presentan hemorragia menstrual después del tratamiento de prueba con progestágenos deberá realizarse de inmediato la determinación de FSH antes de cualquier otro examen. Otras causas de insuficiencia ovárica adquirida incluyen la ooforitis autoinmune, que por lo común coexiste con otros padecimientos autoinmunes como la insuficiencia tiroidea o suprarrenal (es interesante que la insuficiencia suprarrenal precede casi siempre a la falla ovárica), la miastenia gravis o la anemia perniciosa; la ooforitis secundaria a parotiditis, mucho menos frecuente que la orquitis; y la falla ovárica prematura idiopática.^{18,19} En todas las circunstancias los niveles estrogénicos se encuentran bajos, las pacientes no responden al tratamiento con progestágenos y los niveles de FSH se encuentran elevados. La elevación repetitiva y confirmada en los niveles de FSH es una manifestación de agotamiento folicular y presagia amenorrea permanente. Sin embargo, algunas de estas mujeres cursan con el llamado síndrome de resistencia ovárica, más que agotamiento folicular verdadero; en ellas la laparoscopia y el ultrasonido pélvico demuestran grandes cantidades de folículos. De manera misteriosa, en algunas pacientes con insuficiencia ovárica prematura se restablece la menstruación y pueden concebir. Las pacientes con insuficiencia ovárica prematura deben recibir tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos para la deficiencia de estrógenos. El autor prefiere omitir el tratamiento de sustitución durante uno o dos meses al año en las mujeres con menopausia prematura y observar si se

restablece la función ovárica.

Otra causa de deficiencia ovárica es la destrucción folicular producida por el tratamiento de las enfermedades malignas. Cuando este síndrome se debe a fármacos como los agentes alquilantes puede ser reversible, cuando se produce por radioterapia es permanente. El tratamiento deberá incluir el uso de estrógenos sustitutivos, con la adición periódica de progestágenos para inducir un sangrado por deprivación. Las pacientes con falla ovárica prematura de cualquier causa pueden en la actualidad embarazarse por medio de fertilización e implantación de un oocito donado, con la preparación hormonal adecuada del útero.

El síndrome de ovarios poliquísticos se puede presentar como amenorrea primaria o secundaria [*ver adelante*, Síndrome de ovarios poliquísticos].

DEFECTOS UTERINOS

La deficiencia uterina es la causa menos común de amenorrea secundaria. Se encuentra en pacientes que han padecido endometritis severa ya sea posparto o posaborto (síndrome de Asherman), en algunas mujeres en quienes se ha hecho un legrado uterino vigoroso y se han removido las células del epitelio basal, y también se observa en algunas enfermas con tuberculosis, brucelosis y otras enfermedades granulomatosas crónicas. Las claves para el diagnóstico incluyen: (a) la evidencia de otra enfermedad, (b) una antecedente significativo, (c) niveles normales de estrógenos y gonadotropinas y (d) falla en la aparición de un periodo menstrual con el tratamiento de progestágenos y aún con el tratamiento combinado de estrógenos y progesterona. Será necesaria la intervención del ginecobstetra para la realización de un legrado que confirme histológicamente la lesión. Es posible tratar las enfermedades granulomatosas y se han alcanzado algunos éxitos con la realización de un legrado uterino y administración de esteroides para las sinequias retráctiles que se observan en el síndrome de Asherman.

RESUMEN DE LA AMENORREA SECUNDARIA

La amenorrea secundaria puede considerarse como la regresión o la supresión de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario durante la pubertad. Varios trastornos pueden revertir los cambios ocurridos durante la pubertad [*ver figura 6*]. La alteración más leve, que no causa amenorrea, es una fase lútea inadecuada; aunque la ovulación ocurre, el cuerpo lúteo produce una secreción inadecuada de estrógenos, progesterona e inhibinas, presentándose la luteólisis en menos de 2 semanas, por lo que el desarrollo del endometrio se retarda. Es probable que la infertilidad en estos casos resulte de la mala preparación del endometrio para la nidación.²⁰

Figura 6
Patrón de secreción hormonal durante la ovulación

En los trastornos moderados existe anovulación y amenorrea, pero la secreción basal de FSH y LH se conserva. En los casos más severos de regresión de la pubertad la secreción basal de gonadotropinas y estradiol están bajas e incluso la secreción nocturna de LH que se observa al inicio de la pubertad desaparece. A medida que la mujer se recupera de cualquiera de estos trastornos (por ejemplo, cuando una paciente con anorexia recupera su peso corporal), la maduración normal de la pubertad se restablece y los periodos cíclicos reaparecen; si la alteración que se corrigió fue una hiperprolactinemia, la recuperación suele ser mucho más rápida.

Trastornos de la menstruación: sangrado uterino excesivo

El sangrado anormal del útero frecuentemente requiere atención y diagnóstico ginecológico, aunque el médico que realiza el contacto primario puede valorar a la mayoría de las enfermas y realizar algunos diagnósticos antes de enviar a una paciente con el especialista. Los principales trastornos pueden encontrarse en el sistema de cuatro etapas, anteriormente descrito; sin embargo, el problema reside con más frecuencia en los ovarios y el útero que en el eje hipotálamo-hipófisis. En la mayoría de las veces, el sangrado uterino patológico resulta de: (a) anovulación con niveles altos de estrógenos, (b) defectos estructurales intrauterinos o (c) trastornos hemorrágicos. El médico de primer contacto deberá buscar o identificar la anovulación o problemas hemorrágicos, ya que el diagnóstico definitivo de las anomalías estructurales del útero requiere de la valoración por el ginecólogo.²¹⁻²³

DEFECTOS HIPOTALAMICOS

Al igual que la amenorrea, la hemorragia uterina irregular puede reflejar anovulación y ser causada por una alteración en la secreción súbita de LH a mitad del ciclo. Si el defecto se acompaña de una secreción abundante de estrógenos, el sangrado frecuentemente es excesivo; si los niveles estrogénicos están bajos, existirá oligomenorrea. La secreción irregular de LH es fisiológica durante el inicio de la pubertad y en los primeros meses del posparto; en ambas circunstancias la oligomenorrea es la regla, aunque en ocasiones ocurre sangrado uterino excesivo. También debe pensarse en el hipotiroidismo como una causa de hemorragia anovulatoria, y la determinación en suero de hormona estimulante del tiroides confirmará o descartará el diagnóstico. Los defectos en el ciclo de LH secundarios a trastornos psicógenos o nutricionales pueden en ocasiones causar metrorragia. Sin embargo, lo más frecuente es que las concentraciones de FSH y estrógenos sean bajas y que los periodos menstruales sean escasos o no existan.

DEFECTOS HIPOFIARIOS

Los defectos hipofisarios pocas veces causan hemorragias uterinas irregulares. La ausencia de LH casi siempre se acompaña de alteraciones en la secreción de FSH; por lo tanto, el estímulo endometrial es mínimo. La hiperprolactinemia puede producir ciclos anovulatorios y de esta forma causar hemorragias uterinas excesivas.

DEFECTOS OVARICOS

Las causas ováricas de hemorragias uterinas anormales tienen gran importancia; la más común de ellas, la menopausia, ya fue mencionada. A medida que la menopausia se aproxima, a pesar de la adecuada secreción de LH el agotamiento de los folículos puede provocar que las ovulaciones sean irregulares y poco frecuentes. Si los niveles de FSH y estrógenos permanecen normales, la metrorragia es un trastorno común durante ésta época [*ver adelante*, Menopausia]. En los padecimientos como el síndrome de ovarios poliquísticos, la ovulación es poco frecuente, los niveles de estrógenos pueden ser normales o estar aumentados y existen además niveles elevados de andrógenos. Si estos últimos no inhiben en forma excesiva los estrógenos, pueden producir hiperplasia endometrial y hemorragia. Los tumores ováricos secretores de estrógenos, como los de células granulosas, pueden producir hiperestrogenismo, hiperplasia endometrial y hemorragias uterinas irregulares. Esta secuencia puede preceder a una neoplasia uterina, y la detección del carcinoma endometrial en pacientes con hemorragias uterinas anormales, como las que ocurren en la etapa perimenopáusica, es un reto importante para el clínico.

DEFECTOS UTERINOS

Las lesiones uterinas son la causa más frecuente de hemorragia vaginal anormal. El diagnóstico diferencial de las lesiones uterinas se encuentra fuera de los objetivos de este capítulo, pero el clínico debe recordar en todo momento que se encuentra ante una gran cantidad de posibilidades como embarazo, miomatosis, pólipos cervicales y endometriales, cáncer cervical y endometrial, adenomiosis, hiperplasia quística del endometrio y lesiones inflamatorias. De las modalidades disponibles para el médico general, la citología vaginal tomada en forma adecuada es extremadamente confiable en la detección del cáncer cervicouterino; sin embargo, tiene poca utilidad en la detección del carcinoma endometrial.

Las hemorragias uterinas anormales pueden deberse a alteraciones de la coagulación. Los trastornos plaquetarios son los más comunes; la trombocitopenia y los defectos cualitativos de las plaquetas son anormalidades que a menudo se manifiestan como metrorragia. Los defectos en los factores de la coagulación producen hemorragias uterinas en muy raras ocasiones. Independientemente de la causa, la anemia por deficiencia de hierro producida por la hemorragia excesiva puede inhibir la ovulación y producir hiperplasia endometrial dependiente de estrógenos, que se agrega al problema básico de disfunción plaquetaria.

ACTITUD DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

El estudio de la hemorragia uterina anormal dependerá sobre todo de la edad de la mujer; en aquellas enfermas menores de 30 años, los defectos estructurales uterinos son tan raros que el tratamiento hormonal provisional resulta suficiente. Antes de iniciar un programa de tratamiento hormonal se deberán seguir ciertos pasos:

1. Obtener una historia clínica completa para detectar signos y síntomas de enfermedades sistémicas e identificar un patrón de hemorragia sugestivo de anovulación. Específicamente, el intervalo, la duración y la cantidad de la hemorragia tienden a ser irregulares en los periodos anovulatorios.
2. Realizar un examen físico adecuado para excluir enfermedades sistémicas, embarazo, enfermedades visibles o palpables del cérvix o cuerpo uterino.
3. Realizar prueba de embarazo.
4. Practicar un estudio citológico vaginal, para obtener una muestra negativa.
5. Realizar biometría hemática para detectar anemia, trombocitopenia u otras enfermedades hematológicas y nitrógeno de urea en sangre (BUN) o medición de creatinina para descartar la presencia de insuficiencia renal crónica, causa común de disfunción plaquetaria cualitativa.

Las pacientes con hemorragia vaginal que tienen también anemia e hipotensión requieren ser hospitalizadas para la administración intravenosa de líquidos y quizá para recibir transfusión sanguínea. Este tipo de hemorragia refleja un nivel inadecuado de estrógenos, y la administración de 25 mg de estrógenos equinos conjugados por vía intravenosa cada 4 horas suele detener la hemorragia en menos de un día. Esta dosis de estrógeno casi siempre causa náusea, por lo que el tratamiento debe suspenderse en cuanto cese el sangrado. Si un día de tratamiento no es eficaz, se requerirá un legrado uterino.

En muy pocas ocasiones es necesario administrar dosis grandes de estrógenos por vía intravenosa. Si los pasos 1 a 5 (ver antes) dan resultados tranquilizadores en una paciente que acude al consultorio, deberá administrarse una dosis única de progesterona (100 mg IM) o medroxiprogesterona (10 mg v.o. diario durante 10 días). Este tratamiento cambia el endometrio con influencia estrogénica a un patrón secretor y provoca un sangrado definitivo. Este método, conocido en ocasiones como de dilatación y legrado médico, es muy útil para controlar las hemorragias por anovulación. Si no se presenta una hemorragia anormal después del periodo inducido por progestágenos, puede suponerse que no existe un defecto estructural importante que sea la causa. Sin embargo, si la hemorragia recurre será necesario consultar al ginecólogo.

En las pacientes mayores de 30 años las enfermedades uterinas son más frecuentes, por lo que el procedimiento anterior no será el único a realizar. El autor recomienda seguir los pasos 1 al 5 e iniciar tratamiento con progestágenos para controlar el problema hasta que se realice la valoración ginecológica, ya que el riesgo de que se trate de una lesión uterina es tan alto que no debe vigilarse a estas enfermas sin consulta especializada.

Por último, algunas pacientes tienen ciclos ovulatorios, ausencia de alteraciones uterinas y hematológicas, pero sí metrorragias. Para estas pacientes el danazol, en dosis de 200 mg al día,

constituye un tratamiento excelente.²⁴

Síndrome de ovarios poliquísticos

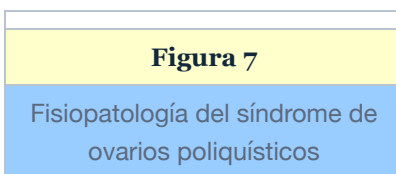
Desde que Stein y Leventhal describieron un padecimiento con hirsutismo, amenorrea secundaria y ovarios aumentados de tamaño, este síndrome ha provocado gran controversia e interés. La tendencia actual es evitar el epónimo de Stein-Leventhal y utilizar en su lugar el de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Las características clínicas de las mujeres con ovarios poliquísticos se sobreponen con algunas de las principales manifestaciones que ya han sido discutidas: amenorrea y sangrados uterinos anormales. Sin embargo, los problemas adicionales de infertilidad, hirsutismo y resistencia a la insulina implican factores patogénicos diferentes a los que ya han sido enfatizados en este capítulo.

Los datos clínicos en el SOP pueden incluir amenorrea primaria, periodos menstruales irregulares seguidos de oligomenorrea y amenorrea secundaria, hemorragias uterinas disfuncionales, hirsutismo y en ocasiones virilización verdadera y obesidad. Las pacientes con enfermedad típica han tenido problemas desde la adolescencia; un comentario característico es: "Doctor, nunca he tenido periodos menstruales regulares." Al examen físico se encuentran signos de exceso androgénico, como aumento del vello corporal, pero es rara la virilización verdadera. Es común el aumento de tamaño de los ovarios, pero su presencia no es necesaria para establecer el diagnóstico. De hecho, incluso el estándar de oro diagnóstico, el ultrasonido transvaginal, no es totalmente sensible o específico: algunas pacientes con el síndrome no tienen quistes ováricos y alrededor del 20 por ciento de las mujeres normales tienen quistes.²⁵

Los datos endócrinos en el SOP son variables y muy discutidos, en parte por las controversias que existen para establecer el diagnóstico. En general, los niveles de FSH y estradiol son suficientes, pero no presentan el patrón cíclico normal; las mujeres oligomenorreicas o con amenorrea que presentan SOP suelen sangrar en respuesta a la administración de progestágenos [*ver figura 5*]. En forma característica, los niveles de LH se encuentran en los límites superiores de normalidad, con una relación LH:FSH mayor de 2, pero no suele observarse el incremento súbito a la mitad del ciclo y, por lo tanto, no hay ovulación ni producción importante de progesterona. Las concentraciones de testosterona, androstenediona y estrona (el estrógeno producido directamente a partir de la androstenediona) tienden a estar elevadas. A menudo, solo la concentración de testosterona libre está elevada; esta determinación debe realizarse de rutina si se sospecha SOP. No existe una correlación estrecha entre las concentraciones de andrógenos y los signos físicos; el efecto clínico androgénico se correlaciona mejor con el metabolito 5 alfa-androstenediol.

La fisiopatología del SOP incluye anovulación, aumento en las concentraciones de LH sin un incremento súbito, aumento en la producción de andrógenos y atresia folicular sin maduración. Se han identificado por lo menos cuatro alteraciones fisiopatológicas [*ver figura 7*]: aumento en la frecuencia de pulsos de GnRH,^{26,27} regulación alterada de la secreción de andrógenos en los ovarios y en ocasiones en las glándulas suprarrenales,^{28,29} cambios quísticos en los ovarios e hiperinsulinismo, con insulina o un

péptido relacionado que contribuyen a la producción exagerada de andrógenos.³⁰ No es clara la relación que existe entre el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo, pero es probable que los niveles altos de insulina, actuando a través del receptor de insulina, causen o agraven la sobreproducción de andrógenos en los ovarios con el defecto de SOP.^{31,32} El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina son características intrínsecas del SOP. La diabetes mellitus no es común, pero las pacientes obesas con SOP con frecuencia tienen niveles muy aumentados de insulina y suelen manifestar intolerancia a un reto con glucosa. Puede usarse la relación simple en ayuno de glucosa a insulina menor de 4.5 en mujeres blancas no hispánicas.³³ Sin embargo, para tomar decisiones clínicas no es necesario resolver esta controversia. Las pacientes obesas deben tratar de perder peso y las pacientes con diabetes franca deben recibir tratamiento adecuado, el hiperandrogenismo en sí se controla al tratar el SOP.



El diagnóstico diferencial del SOP es importante y difícil de realizar. En la hipercosis, un trastorno estrechamente relacionado, el exceso androgénico tiende a ser mayor y la virilización franca es más frecuente. El exceso en la función de la corteza suprarrenal también es común en la hipercosis. Los tumores ováricos productores de andrógenos pueden producir todas las características clínicas del síndrome, pero tienden a tener una instalación aguda y un curso progresivo; esto es, producen cambios en la menstruación y crecimiento del vello en una paciente previamente sana, mientras que el SOP suele manifestarse al inicio de la pubertad.³⁴ Los tumores típicos son arrenoblastoma, tumores lipoides y de las células hiliares. El arrenoblastoma, cuyas células se parecen a las células de Leydig, se desarrolla frecuentemente en adolescentes; los tumores lipoides se componen de células similares a las suprarrenales, y son sugestivos de analogías embriológicas y hormonales entre gónadas y suprarrenales. Los tumores de células hiliares, que tienden a ocurrir después de la menopausia, se derivan de células similares a las del testículo que son transportadas al ovario en el momento de la diferenciación gonadal. Una característica hormonal única del ovario es que los tumores metastásicos, principalmente de origen gastrointestinal, estimulan en ocasiones la producción excesiva de andrógenos. En los tumores ováricos es frecuente encontrar niveles de testosterona en plasma mayores de 200 ng/ml. Este dato justifica realizar de inmediato una TC o IRM de los ovarios y las suprarrenales. Cuando la concentración de testosterona es menor de 200 ng/ml es mucho más probable que exista hiperandrogenismo funcional.

Sin embargo, al final el SOP es el diagnóstico clínico responsable de más del 90 por ciento de los casos de periodos irregulares e hiperandrogenismo en la época de la pubertad. El hirsutismo suele ser aparente pero muy leve. La obesidad, en especial en mujeres jóvenes, no se requiere ya para realizar el diagnóstico, e incluso en ocasiones no se observan cambios quísticos en los ovarios. La evaluación más adecuada ha sido motivo de gran controversia, pero el autor considera que está indicado medir la testosterona total y libre, la androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Un nivel elevado de

testosterona con DHEAS normal indica una fuente ovárica y el aumento marcado en la DHEAS sugiere origen suprarrenal. Sin embargo, debido a que puede ocurrir hirsutismo sin elevación de los andrógenos séricos, lo mismo que andrógenos aumentados sin hirsutismo, el principal valor de esta prueba consiste en excluir un tumor como causa del síndrome.

El tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos ha mejorado significativamente. En el pasado, la resección en cuña de uno o ambos ovarios era el tratamiento habitual. En la actualidad el antiestrógeno clomifeno es el tratamiento de elección para las pacientes con anovulación causada por SOP y se usa principalmente cuando se desea la fertilidad. Debido al riesgo de hiperestimulación y ovulación múltiple el clomifeno debe administrarse por un médico con experiencia y los resultados se vigilarán con ultrasonido y medición de los niveles de estrógeno en plasma.

La disponibilidad de GnRH purificada, análogos sintéticos de GnRH con efectos tanto agonistas como antagonistas, y gonadotropinas, ha ampliado mucho los enfoques terapéuticos. Los análogos de GnRH de acción prolongada pueden usarse para suprimir el eje hipotálamo-hipófisis y el hiperandrogenismo secundario. La administración pulsátil de GnRH o FSH y LH secuencial induce ovulación en un porcentaje alto de pacientes. Aunque sigue siendo más fácil inducir la ovulación en las pacientes con SOP que ayudarles a lograr los embarazos, el pronóstico para estas pacientes ha mejorado mucho.³⁵

La principal preocupación de las pacientes con SOP es a menudo el hirsutismo relacionado con el síndrome. Pueden usarse cremas, ceras o electrolisis depilatoria para tratar áreas limitadas, pero muchas pacientes buscan la hormonoterapia. Existen dos tipos principales de tratamiento para el hirsutismo, antiandrógenos y anticonceptivos orales. El antagonista de la aldosterona, espironolactona, compite con los andrógenos por el receptor y disminuye el efecto androgénico. La administración de 50 a 150 mg/día suele producir mejoría después de 4 a 6 meses. El medicamento no debe administrarse en pacientes con diabetes o con riesgo de hipoaldosteronismo hiporreninémico. Debe usarse al mismo tiempo anticoncepción eficaz en las mujeres sexualmente activas para prevenir daño potencial al feto masculino por el bloqueo de andrógenos. Debido a que resulta difícil determinar la fuente de exceso androgénico, es difícil proponer un tratamiento específico. Los anticonceptivos orales son útiles por sí mismos y aunados a la espironolactona. En diferentes grados, según la paciente, suprimen las gonadotropinas, reducen los andrógenos circulantes, aumentan la fijación de andrógenos e inhiben el metabolismo de la testosterona.³⁶ La prednisona (2.5 a 5.0 mg al acostarse) es útil para las pacientes cuyo exceso de andrógenos parece originarse de las glándulas suprarrenales.

Un último aspecto sobre el SOP merece ser mencionado por separado. Los periodos largos de anovulación, como los que ocurren en el SOP, pueden preceder el desarrollo de carcinoma endometrial. La causa puede ser la exposición continua del endometrio al estímulo de estrógenos sin la oposición del efecto progestacional o el particular papel carcinogénico que se le atribuye a la estrona, el estrógeno que se encuentra en concentraciones elevadas en este padecimiento. Por esto, el clínico deberá inducir periodos menstruales regulares mediante el uso cuidadoso de progestágenos sintéticos y deberá establecer un plan de seguimiento con exámenes físicos regulares, citología vaginal y atención cuidadosa

ante la aparición de hemorragias uterinas anormales.

Síndrome premenstrual

La dismenorrea se refiere al dolor tipo cólico y otras molestias físicas que acompañan a los ciclos ovulatorios en muchas mujeres. Los cólicos son una manifestación del efecto de las prostaglandinas producidas y que actúan en un ambiente rico en progesterona. Los inhibidores de la sintetasa de prostaglandina, como los agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), son muy eficaces para aliviar la dismenorrea. La administración de indometacina, en dosis de 25 mg dos veces al día durante 2 o 3 días desde el inicio de las molestias, es adecuada para la mayoría de las mujeres.

El síndrome premenstrual (SPM) se refiere a la constelación variable de síntomas que aparecen durante la semana previa a la menstruación y desaparecen con el comienzo del periodo menstrual. Existe gran desacuerdo acerca de la naturaleza, regulación, patogenia, tratamiento e incluso de la existencia del trastorno. Los síntomas somáticos incluyen un estado de "plenitud o congestión" que no suele acompañarse de aumento de peso; tumefacción y molestias en las mamas, dolor pélvico, cefalea, edema bimoreolar y cambios en los hábitos intestinales. Los síntomas psicológicos incluyen irritabilidad, agresividad, depresión, ansiedad, tensión y cambios en la libido. No hay signos físicos ni datos de laboratorio característicos del SPM, pero el registro de los síntomas por 2 a 3 meses revelará la asociación con la menstruación y puede servir como guía para el tratamiento.

La patogenia del SPM y la posibilidad de que sus diversos síntomas tengan diferentes mecanismos se desconocen.^{37,38} Las explicaciones propuestas incluyen alteraciones en las concentraciones absolutas y en las relaciones de los esteroides gonadales, variaciones en los neurotransmisores ocasionadas por los esteroides, cambios en el balance de sodio y agua o en el metabolismo intermedio, producidos por las hormonas. En vista de que no se han alcanzado más adelantos en el conocimiento de los mecanismos del síndrome premenstrual que los disponibles hasta la actualidad, el tratamiento empírico parece razonable.

Relativamente pocos medicamentos usados para el SPM han demostrado su eficacia terapéutica en estudios controlados con placebo y doble ciego.³⁹ Al seleccionar un medicamento debe comenzarse estableciendo un calendario durante dos meses en el que la paciente registre sus síntomas y peso en relación con la fecha de la menstruación. Después puede individualizarse el tratamiento según el tipo de síntoma y las fechas de las máximas molestias. Cuando predominan los síntomas mamarios puede tratarse con bromocriptina, 2.5 mg al acostarse, o danazol, 200 mg una o dos veces al día, comenzando 1 o 2 días antes de que se esperen los síntomas. Para el dolor pélvico o la cefalea es mejor un AINE. Para el edema que se asocia con por lo menos 1 kg de aumento de peso suele ser eficaz la espironolactona, 50 a 100 mg por día. La piridoxina, 100 mg al día, se ha usado mucho para los síntomas psicológicos. Las evidencias de beneficio no son concluyentes y el medicamento debe usarse solo como último recurso por los numerosos reportes de neuropatía sensorial.

En los pacientes con SPM se han empleado con éxito fluoxetina y alprazolam.^{40,41} No se sabe si el tratamiento continuo es apropiado para los síntomas intermitentes y puede ser útil tratar el uso a corto plazo cerca de los días en que ocurren los síntomas en forma más intensa. Es probable que la progesterona sea el tratamiento más usado, pero los estudios realizados no han demostrado su eficacia.

A pesar del hecho de que los síntomas del SPM no se asocian en forma consistente con un perfil hormonal, el bloqueo de los ciclos menstruales por medio del uso de un antagonista de la GnRH produce una reducción del 75 por ciento en los síntomas. Sin embargo, las pacientes tratadas con este método sufren los efectos adversos de la deficiencia estrogénica. En la actualidad existen evidencias de que la combinación de antagonismo de GnRH con estrógenos conjugados y medroxiprogesterona evita el problema de la deficiencia de estrógenos y no ocasiona recurrencia de los síntomas del SPM. Por lo tanto, este tratamiento combinado ofrece una nueva alternativa para las pacientes con síntomas muy intensos e incapacitantes.⁴² En todas las pacientes es importante infundir confianza, contestar todas sus dudas y aconsejar un estilo de vida saludable. Es aconsejable suspender el tratamiento después de seis meses para evaluar si se continúa.

Menopausia

El ovario es la glándula endócrina que tiene el control cuantitativo más preciso de todo el organismo. Más del 99 por ciento de los siete millones de folículos presentes en los ovarios del feto femenino a los 5 meses de edad gestacional, finalmente sufren atresia. La consecuencia de este proceso es la menopausia, la suspensión casi completa de la producción de estrógenos, acompañada de amenorrea; ésta última ocurre en promedio a los 51 años de edad. Se pueden identificar cuatro síndromes endócrinos relacionados a la menopausia, y su importancia es muy variable de una mujer a otra.

CICLOS ANOVULATORIOS

El momento de la menopausia, como el de la menarca, tiene una gran influencia genética.^{44,45} Los años previos y el año posterior al último periodo menstrual se conocen como perimenopausia. Durante este tiempo muchas mujeres tienen niveles elevados de estrógenos, congestión mamaria, bochornos y en ocasiones periodos menstruales abundantes, y la reducción en los niveles séricos de inhibina pueden explicar este cambio.⁴⁶ En algún momento la mayoría de las mujeres comienzan a ovular en forma regular, ya sea porque el aumento de estrógenos de la fase folicular es menor que el necesario para estimular el incremento súbito de la LH o porque los folículos restantes se vuelven resistentes a los estímulos ovulatorios. Aunque para la mayoría de las mujeres las hemorragias son más escasas, en algunas los periodos son irregulares en intervalo y duración e intensos en cantidad. La hemorragia excesiva obliga a sospechar la presencia de patología intrauterina [*ver antes*, Trastornos de la menstruación: sangrado uterino excesivo], pero una vez que se han descartado estas enfermedades, el tratamiento intermitente con progestágenos es muy eficaz. El acetato de medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg al día desde el 16 hasta el 25, suele corregir la hiperplasia endometrial y produce un flujo menstrual regular y adecuado. Este tipo de tratamiento puede evitar histerectomías innecesarias.

También debe tratarse la anemia por deficiencia de hierro causada por las hemorragias intensas. Debe recordarse que la densidad mineral ósea comienza a descender a una velocidad acelerada antes del último periodo menstrual.

BOCHORNOS

Los bochornos son un fenómeno vasomotor asociado con la disminución, y no con la deficiencia, de estrógenos.⁴⁷ Por lo tanto, ni las niñas de 5 años de edad ni las mujeres de 85 sufren bochornos, pero aproximadamente el 80 por ciento de las mujeres los presentan en algún momento durante la disminución de la secreción de estrógenos (en ocasiones por varios años antes del último periodo menstrual).⁴⁸ El bochorno típico consiste en la sensación subjetiva de calor seguida de aumento de la temperatura corporal 45 a 60 segundos después, a menudo con sudoración en la parte superior del cuerpo, aumento de 2 a 4°C en la temperatura superficial y disminución de 0.2 a 0.3°C en la temperatura central. En forma típica, las mujeres que se encuentran dormidas durante un bochorno se despiertan. La mayoría de los bochornos se acompañan de una elevación de la LH. Los cambios contrastantes en la temperatura central y superficial, más la probable liberación de GnRH, implican la participación de algún proceso hipotalámico que afecta uno o más neurotransmisores.

El tratamiento con estrógenos suprime o bloquea con seguridad la severidad de los bochornos. Si se administra durante menos de dos años se asocia con muy poco riesgo, si es que alguno, de carcinoma endometrial (que sí existe con el uso prolongado). En forma semejante, el tratamiento a corto plazo no se ha relacionado con mayor frecuencia de cáncer de mama. Por lo tanto, el uso de estrógenos conjugados en la dosis efectiva más baja, por lo general 0.3 mg diarios durante los primeros 25 días de cada mes del calendario, constituye un tratamiento seguro y económico para los bochornos. El estímulo para el endometrio con estas dosis es mínimo; sin embargo, para evitar hemorragias vaginales impredecibles, la mayoría de las pacientes deben tomar también un progestágeno sintético. El más empleado es la medroxiprogesterona, en dosis de 2.5 a 10 mg al día del día 16 al 25 de cada mes. Se requiere una dosis mayor para restablecer el endometrio a un estadio bioquímico lúteo premenopáusico, pero a esas dosis muchas mujeres refieren aumento de peso, alteraciones del ánimo e incluso síntomas semejantes a los del SPM. Por ello se recomienda usar las dosis menores. Al usar estas dosis durante 10 días de cada mes se evita la hiperplasia del endometrio en el 98 por ciento de las pacientes. En ocasiones es necesario administrar el progestágeno durante 13 días. No es necesario realizar vigilancia por medio de citología por aspiración en forma rutinaria, pero esto puede ser conveniente en pacientes con mayor riesgo de cáncer endometrial, en especial las que tienen antecedentes de infertilidad, hemorragias uterinas disfuncionales o ciclos anovulatorios.

Los estrógenos también pueden administrarse por vía transdérmica. Esta ruta proporciona un control eficaz de los síntomas y las concentraciones elevadas de estrógenos que ocurren en el hígado después de la administración oral y la absorción a través de la circulación porta.^{49,50} Los esquemas de remplazo hormonal continuo en dosis bajas son una opción que se usa en forma más frecuente para el tratamiento a largo plazo [ver adelante, Osteoporosis].

Las pacientes que sufren bochornos pero que no desean tomar estrógenos pueden recibir progestágenos solos, como acetato de megestrol, 20 mg dos veces al día, o clonidina, 0.1 mg diarios.⁵¹

ATROFIA VAGINAL

En algunas mujeres la disminución de los niveles de estrógenos en la menopausia produce atrofia severa de la mucosa vaginal y uretral.⁵² Los síntomas incluyen ardor y sequedad vaginal, dispareunia y un síndrome uretral con infección de vías urinarias o sin ella. Esta complicación suele aparecer 8 o más años después de la menopausia, más que durante el primer año, cuando ocurren con más frecuencia los bochornos. Las molestias son menos intensas en las pacientes que siguen teniendo actividad sexual, y pueden prevenirse por medio de tratamiento hormonal sustitutivo. Tanto la administración de estrógenos por vía oral como vaginal corrige los síntomas, aunque muchas mujeres prefieren la aplicación de crema vaginal de estrógenos, este tratamiento depende de la absorción de los estrógenos para resultar eficaz. El retraso para alcanzar la corrección completa de los síntomas genitourinarios refleja el hecho de que el restablecimiento de la mucosa vaginal al estado bioquímico premenopáusico puede tardar hasta 2 años. La corrección y el alivio de los síntomas parecen ocurrir con más rapidez en las mujeres con vida sexual activa. Para las mujeres que no toman estrógenos los lubricantes tópicos pueden producir alivio suficiente.⁵³

OSTEOPOROSIS

La complicación médica más importante de la menopausia es la osteoporosis y el aumento concomitante en la incidencia de fracturas de muñeca, columna vertebral y cadera.⁵⁴ Probablemente existen por lo menos dos tipos de osteoporosis, con patogenias diferentes pero que comparten algunas características.⁵⁵ La osteoporosis tipo I se relaciona con la deficiencia de estrógenos, aparece en pacientes entre los 50 y 70 años de edad y provoca fracturas en muñecas y fracturas por compresión en la columna vertebral. El tipo II ocurre alrededor de los 70 años de edad y se acompaña de fracturas de la cadera y fracturas en cuña en la columna vertebral. En este tipo de osteoporosis, la presencia de concentraciones bajas de vitamina D y la disminución en la ingestión y la absorción de calcio son más importantes que la deficiencia de estrógenos; aunque el aumento ligero en la concentración de hormona paratiroidea también puede desempeñar alguna función.

En los hombres y mujeres jóvenes la formación de hueso excede a la resorción y el contenido de hueso mineral aumenta. En la edad adulta los dos procesos se equilibran y la masa ósea es constante. Alrededor de los 50 años de edad la resorción ósea comienza a exceder a la formación y la densidad del hueso disminuye. Sin embargo, en las mujeres la pérdida de estrógeno después de la menopausia es seguida de 5 a 10 años de disminución acelerada de la densidad ósea, proceso que no ocurre en los hombres. Es este fenómeno, aunado a una menor masa ósea general, es responsable de la mayor frecuencia de osteoporosis y fracturas en las mujeres.⁵⁷⁻⁵⁹ La conexión entre este proceso y la predisposición a fracturas no es clara, pero nuevos estudios han encontrado una relación inversa entre la densidad mineral ósea y

los niveles séricos de estradiol, incluyendo valores por debajo del límite de estudios previos.⁶¹⁻⁶³ Muchos factores además de la deficiencia de estrógenos se asocian con osteoporosis, como tabaquismo, complexión delgada, vida sedentaria, ingesta baja de calcio y algunas características genéticas y constitucionales.^{64,65} Por ejemplo, las mujeres de raza negra tienen menos predisposición a desarrollar osteoporosis porque comienzan su edad adulta con una masa ósea que generalmente es mayor.^{66,67}

Los estrógenos son el medio más eficaz para prevenir la osteoporosis posmenopáusica.^{64,68,69} El principal efecto de los estrógenos sobre el hueso es antirresortivo, más que osteoblástico, como resultado, es más eficaz para prevenir la pérdida de hueso que para facilitar la recalcificación.⁷⁰ Sin embargo, si el tratamiento estrogénico se inicia poco después del inicio de la menopausia y se mantiene en forma regular, reduce en forma significativa la velocidad de pérdida ósea y la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera. La dosis requerida para lograr este efecto es de 0.625 mg de estrógenos conjugados o su equivalente. Aunque esta dosis es mayor que la dosis eficaz para aliviar los bochornos, es económica, no alergénica y aún libre de efectos colaterales. Sin embargo, existen algunas desventajas del tratamiento estrogénico sustitutivo a largo plazo. Si se administran estrógenos solos por más de 2 años se induce hiperplasia endometrial, hemorragias vaginales irregulares y un aumento de 3 a 8 veces en el riesgo de cáncer endometrial. Estas complicaciones pueden evitarse con el tratamiento periódico con progestágenos, como la medroxiprogesterona, 2.5 a 10 mg al día durante 10 días de cada mes. Este tipo de manejo reinstaura los periodos menstruales y la mayoría de los estudios relacionados con la preferencia de las pacientes indican que este efecto influye mucho en la decisión de las pacientes de suspender el tratamiento. El esquema de estrógenos conjugados en dosis de 0.6 mg/día y acetato de medroxiprogesterona, 2.5 mg por día, causa que la mayoría de las mujeres tengan amenorrea después de 6 a 8 meses de tratamiento. Si la dosis de progestágeno no es eficaz para controlar el sangrado puede aumentarse.^{71,72} Es conveniente realizar un legrado histeroscópico del endometrio cuando exista sangrado inexplicable.

Tratamiento alternativo de la osteoporosis

El tratamiento con bifosfonatos constituye una alternativa al uso de estrógenos para la prevención de la osteoporosis. Los bifosfonatos son derivados sintéticos del pirofosfato que inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, por lo que en teoría pueden restablecer el equilibrio entre la formación y la resorción óseas, con una mayor densidad ósea resultante. La disponibilidad del alendronato representa un gran adelanto. Un estudio a 3 años en mujeres que recibieron 10 mg diarios de alendronato y 500 mg de calcio mostró un aumento de casi 9 por ciento en la densidad de la columna lumbar y una reducción del 50 por ciento en la tasa de nuevas fracturas de columna.^{73,74} El alendronato también se ha usado para prevenir la pérdida rápida de hueso en el periodo posmenopáusico inmediato. Aunque aún debe demostrarse su seguridad a largo plazo, este medicamento constituye una alternativa importante para las pacientes que no pueden o no desean recibir estrógenos.⁷⁶

El fluoruro de sodio es otra alternativa no hormonal para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Cuando se administra en una fórmula de liberación lenta con calcio por más de 4 años, este

medicamento induce un aumento de 4 a 5 por ciento por año en la masa ósea vertebral y un efecto ligeramente menor en la cadera.^{77,78} El tratamiento fue más eficaz en pacientes con pérdida mínima de la densidad ósea al inicio del tratamiento, casi eliminando las fracturas nuevas en este grupo de pacientes.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La discusión sobre los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo para la osteoporosis se ha visto influido por las evidencias de que el tratamiento estrogénico a largo plazo tiene un efecto benéfico sobre la incidencia de enfermedad arterial coronaria.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en mujeres posmenopáusicas. La ausencia relativa de aterosclerosis de la mujer premenopáusica desaparece con la menopausia y, después de su inicio, la mortalidad por infarto del miocardio es más de cuatro veces mayor que la mortalidad combinada por cáncer de mama y endometrio.⁷⁹⁻⁸¹ El aumento posmenopáusico tan acelerado de la enfermedad coronaria puede explicarse en parte por el incremento relativo en la relación entre la lipoproteína de baja densidad (LBD) y la lipoproteína de alta densidad (LAD) en esa época. Sin embargo, los estrógenos tienen otros efectos directos quizá más importantes.⁸² Poseen acción vasodilatadora asociada con aumento en la prostaciclina y el óxido nítrico y un efecto ateroprotector que parece relacionarse con inhibición de la proliferación vascular. Por lo tanto, la decisión sobre la sustitución de estrógenos debe hacerse tomando en cuenta el posible impacto sobre la enfermedad cardiovascular. Muchos estudios de casos y controles, pero no aleatorios, indican que las mujeres posmenopáusicas con sustitución estrogénica tienen alrededor de la mitad del riesgo de complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas (angina, infarto al miocardio o muerte) en comparación con las mujeres posmenopáusicas que no reciben estrógenos.⁸³⁻⁸⁵ En la actualidad se realizan varios estudios prospectivos extensos.⁸⁶ Uno de los primeros estudios aleatorios no demostró beneficio cardiovascular en 4 años, un hallazgo intrigante y que aún debe confirmarse.⁸⁷

Los beneficios de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular se han observado sobre todo en pacientes que toman sólo estrógenos. Debido a que en la actualidad la mayor parte de las pacientes reciben también progestágenos, es importante investigar la influencia del tratamiento combinado sobre las concentraciones de los lípidos.^{88,89} Aunque existe cierta disparidad entre los estudios reportados, parece ser que se conserva el efecto benéfico de los estrógenos de disminuir el colesterol de LBD, y es poco probable que la medroxiprogesterona cíclica reduzca el aumento de colesterol de LAD inducido por estrógenos.⁹⁰ No debe iniciarse tratamiento estrogénico en las pacientes con hipertrigliceridemia por el riesgo de inducir mayor elevación de lípidos y pancreatitis.⁹¹

La principal desventaja de la sustitución hormonal a largo plazo es el riesgo de que los estrógenos aumenten la incidencia de cáncer de mama. Debido a que no existen estudios aleatorios a gran escala, las inferencias se han obtenido de diversas fuentes menos exactas, incluyendo un meta-análisis,⁹² y no existe un consenso respecto a este tema.⁹³ La mayoría de los investigadores consideran que la sustitución con estrógenos por más de 10 años se asocia con un riesgo relativo de alrededor de 1.2 a 1.3, que el uso

simultáneo de progesterona no modifica este riesgo ni a favor ni en contra,^{94,95} y que este mayor riesgo debe tenerse siempre en cuenta en mujeres con historia familiar de la enfermedad.

La administración transdérmica de estrógenos impide el efecto de primer paso en el hígado que ocurre cuando los estrógenos se administran por vía oral. En este sentido, los estrógenos orales tienen un efecto excesivo en el hígado comparado con los tejidos periféricos. Por lo tanto, se prefiere la vía transdérmica para las mujeres que tienen que minimizar las consecuencias hepáticas, como la estimulación excesiva de factores de coagulación. Se ha identificado un mayor riesgo de trombosis venosas como una de las desventajas de los estrógenos orales.⁹⁶ Los estrógenos tópicos parecen ser tan seguros como los orales y pueden tener el mismo efecto para prevenir la osteoporosis.⁹⁷ Los estrógenos tópicos son más caros que los orales, y aunque no existe motivo para pensar que tengan menor impacto sobre la enfermedad cardiovascular, no se ha demostrado su eficacia en estudios a largo plazo.

ALTERNATIVAS PARA EL REMPLAZO DE ESTROGENOS

El tamoxifeno, un antagonista importante del efecto estrogénico, se ha usado por más de 15 años para tratar el cáncer de mama. A pesar de su efecto antiestrogénico en la mama, es agonista estrogénico respecto a la osteoporosis, para modificar la enfermedad coronaria y en la inducción de hiperplasia y neoplasia endometrial. Esta observación clínica, apoyada por gran cantidad de investigaciones, ha modificado en forma dramática el conocimiento de cómo actúan los estrógenos.^{98,99} Los estrógenos usan por lo menos dos receptores y sus acciones se modifican de modo importante por varios moduladores y coactivadores. Ultimamente se han sintetizado compuestos dirigidos a minimizar algunos de los efectos naturales de las hormonas. El primero de estos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) en autorizarse fue el raloxifeno, que actúa como un antagonista en la mama y el útero y como un agonista en el hueso y quizá en el corazón. Aunque no puede aún especificarse el papel relativo del raloxifeno, ciertamente está a la vanguardia de los nuevos agentes que pronto estarán disponibles para el clínico.

Los bifosfonatos, como el alendronato, y los MSRE, como el raloxifeno, son alternativas aceptadas en lugar de sustitución con estrógenos en el tratamiento de la osteoporosis (ver antes). Sin embargo, incluso más atractivas son las estrategias de prevención.^{64,100} Estas incluyen alcanzar una masa ósea óptima en la infancia, adolescencia y edad adulta inicial por medio de ejercicio e ingesta de calcio adecuados (por lo menos 1,000 mg/día) y evitar el tabaquismo y el uso excesivo de alcohol. Después de la menopausia son importantes la actividad física y una mayor ingesta de calcio (1,500 mg/día).

RESUMEN DEL TRATAMIENTO ESTROGENICO DURANTE LA MENOPAUSIA

Existen pocas circunstancias en la medicina que rivalicen con el tratamiento hormonal posmenopáusico respecto a obtener un consentimiento informado por la paciente. Este tema se conoce bien, los objetivos del tratamiento son comprensibles, los riesgos y beneficios pueden describirse en términos accesibles y no existe urgencia. Sin embargo, las diversas posibilidades y recomendaciones hacen muy difícil, incluso

para una persona bien informada, tomar una decisión. La siguiente sección es un enfoque de análisis que el autor ha encontrado útil y que considera que cualquier paciente puede usar.

El aumento en la longevidad humana da lugar a que muchas mujeres vivan un tercio o más de su vida sin progesterona y estrógenos naturales.⁸³ El estado de deficiencia de estrógenos producido por la menopausia tiene consecuencias a corto plazo (bochornos), a mediano plazo (atrofia vaginal) y a largo plazo (osteoporosis), que pueden aliviarse o prevenirse con la reposición de estrógenos. El tratamiento hasta por 2 años, sobre todo si se acompaña de desprendimiento endometrial inducido por progestágenos, entraña un riesgo mínimo y, en ausencia de alguna contraindicación como cáncer de mama, puede prescribirse tan pronto como la mujer lo decida.

El uso profiláctico de estrógenos a largo plazo contra la osteoporosis es una situación muy diferente. Existe la posibilidad de un tratamiento eficaz y económico que disminuye el riesgo de fracturas a la mitad y que en forma simultánea reduce el riesgo relativo de enfermedad coronaria. Se requiere tratamiento combinado con progestágenos para evitar la hiperplasia y neoplasia endometriales, pero los nuevos programas que emplean progestágenos continuos en dosis bajas pueden evitar o limitar la hemorragia menstrual.

Las pacientes pueden ser ayudadas a tomar la decisión de recibir un tratamiento preventivo prolongado si conocen la epidemiología de los riesgos y beneficios en términos semicuantitativos. El autor sugiere describir un espectro de las candidatas a tratamiento estrogénico sustitutivo, desde las que se beneficiarán más hasta aquéllas en las que el beneficio será el menor [*ver tabla 1*]. Por ejemplo, una mujer blanca, sedentaria y delgada, cuyo útero ha sido extirpado estará en un extremo del espectro, mientras que una mujer afroamericana obesa, físicamente activa y con antecedente de trombosis venosa profunda y una hermana con cáncer de mama estará en el otro extremo. La mujer blanca tiene mayor probabilidad de desarrollar osteoporosis y menor riesgo respecto a los efectos adversos de los estrógenos. Por el contrario, la mujer afroamericana tiene mucho menos riesgo de fractura y más peligro por los efectos adversos de los estrógenos.

Además de este panorama general, otros dos aspectos médicos importantes pueden tener relevancia.⁸² Si el individuo tiene historia familiar o un perfil de riesgo personal para enfermedad arterial coronaria, la reducción relacionada con los estrógenos en el riesgo relativo proporciona una justificación para la sustitución hormonal a largo plazo. Por el contrario, la historia familiar de cáncer de mama, en especial en familiares directos, es un factor negativo. El alendronato es especialmente atractivo para estas pacientes. Para las mujeres en situación dudosa la densitometría ósea de la columna puede ser muy útil para tomar una decisión. En todos los casos debe evitarse el tabaquismo, realizar ejercicios de carga moderados e ingerir 1,500 mg de calcio como medidas preventivas.

Anticoncepción

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Más de 50 millones de mujeres en el mundo utilizan anticonceptivos orales. Esto constituye el experimento farmacológico legal, aunque no controlado, más grande de la historia.

Los anticonceptivos orales se componen de estrógenos sintéticos y progestágenos; varían en la dosis, en el porcentaje entre ambos componentes y en los esquemas prescritos.^{101,102} Evitan el embarazo principalmente por suprimir la secreción de gonadotropinas por la hipófisis. Esta supresión inhibe el desarrollo del folículo dominante y el aumento en los estrógenos que en condiciones normales estimula la secreción máxima de LH y la ovulación. Mecanismos adicionales incluyen alteraciones en el moco cervical e inhibición de la implantación del óvulo fecundado. Si estos medicamentos se toman sin error, su eficacia casi es perfecta; empíricamente, los anticonceptivos orales tienen los índices más bajos de embarazo que cualquier otro anticonceptivo utilizado.¹⁰³

Los anticonceptivos orales combinados que contienen estrógenos y progestágenos reducen el riesgo de cáncer endometrial y ovárico hasta en un 50 por ciento. La incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica se reduce en forma semejante. De igual forma, también mejoran muchos trastornos menstruales menores: las mujeres presentan menos anemia ferropénica (porque la menstruación es menos abundante), los ciclos son más regulares y hay menos menometrorragias, disminuye la presencia de quistes funcionales ováricos y se reduce la dismenorrea y la tensión premenstrual. La incidencia de lesiones mamarias benignas es menor y, a pesar de las controversias, parece no haber un aumento en la incidencia de cáncer de mama, incluso después de 15 a 20 años de seguimiento, en pacientes que tomaron anticonceptivos en el pasado o en la actualidad, incluyendo las mujeres con lesiones mamarias benignas o con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Desde un punto de vista general, los anticonceptivos orales son casi ideales y su principal problema es la toxicidad.¹⁰⁴ La mayoría de las evidencias asociadas con aumento en la enfermedad coronaria derivan de la era en que contenían cantidades importantes de estrógenos. En las mujeres que toman píldoras con 35 mg o menos de etinil estradiol no parece existir aumento significativo en los eventos coronarios, excepto en un grupo: las mujeres mayores de 35 años que fuman más de 15 cigarrillos al día tienen mayor riesgo de infarto del miocardio. Existe también la preocupación de que la combinación de anticonceptivos orales y cirugía predispongan a trombosis arterial. Las pacientes que usan anticonceptivos orales tienen mayor agregación plaquetaria y niveles aumentados de muchas proteínas, incluyendo varios factores de la coagulación, principalmente factor XII. Estos datos sugieren un estado hipercoagulable inducido por los anticonceptivos orales, aunque las pruebas de coagulación in vitro no han demostrado alteraciones consistentes. Puede existir algún defecto vascular intrínseco importante. Esta pequeña tendencia a inducir hipercoagulabilidad interacciona con la deficiencia heredada del factor V (Leiden) para producir un riesgo significativo de trombosis venosa profunda. En estas pacientes deben evitarse los anticonceptivos orales.¹⁰⁵

El componente progestágeno de los anticonceptivos orales también es importante. La hipertensión arterial, la intolerancia a la glucosa, la disminución de la LAD y el aparente incremento en los eventos

ateroscleróticos se han relacionado con la dosis de progestágenos proporcionada en los anticonceptivos orales combinados con dosis bajas de estrógenos. Sin embargo, una comparación entre mujeres que usaron anticonceptivos orales y las que no, no encontró diferencia global en la mortalidad después de 12 años de seguimiento.¹⁰⁶

La anticoncepción postcoito de emergencia no ha tenido mucho éxito en Estados Unidos. Una tableta que contiene 100 mg de etinilestradiol y 0.5 mg de levonorgestrel, administrada en dos ocasiones, la primera en las primeras 72 horas después del coito y de nuevo 12 horas después, tiene una eficacia de alrededor del 75 por ciento para evitar un embarazo.^{107,108}

Recomendaciones

Se han resumido ya los riesgos y beneficios del tratamiento con anticonceptivos orales; las recomendaciones que se dan a continuación son consecuencias de toda la información que ha aparecido al respecto.

1. Los anticonceptivos orales son la forma más eficaz de anticoncepción conocida; por esta y otras muchas razones, muchas mujeres jóvenes los prefieren. Ambos componentes hormonales se asocian con un riesgo pequeño pero definitivo de producir enfermedades cardiovasculares; las usuarias potenciales deberán estar conscientes de estos hechos. En mujeres asintomáticas menores de 35 años el riesgo no es un impedimento para utilizarlos, pero deberán considerarse como aditivos a otros factores de riesgo coronario como hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo intenso o historia familiar de enfermedad coronaria en individuos jóvenes. La suspensión de los anticonceptivos orales y el uso de otro método alternativo y eficaz deberá considerarse en el manejo de la hipertensión o en estados de intolerancia a la glucosa; el uso de estos medicamentos por arriba de los 35 años deberá ser desalentado, particularmente en mujeres que fuman, o al menos valorado en conjunto por el médico y la paciente. Es interesante que el uso de anticonceptivos orales parece disminuir espontáneamente entre las mujeres de este grupo de edad.
2. Existen ciertas enfermedades o situaciones en las que la prescripción de los anticonceptivos orales está totalmente contraindicada, incluyendo trastornos trombóticos, diagnóstico sospechoso o confirmado de una tumoración dependiente de estrógenos (v.gr., mama o útero), insuficiencia hepática, embarazo, sangrado vaginal anormal sin diagnóstico, ictericia asociada al embarazo e hiperlipidemia.
3. En muchos otros trastornos la contraindicación relativa deberá ser evaluada individualmente y el uso de anticonceptivos deberá investigarse con cuidado.
4. A causa del aparente incremento en las trombosis arteriales después de la cirugía electiva, se recomienda que los anticonceptivos orales sean suspendidos al menos un mes antes de alguna cirugía.¹⁰⁹
5. ¿Qué anticonceptivo deberá utilizarse? En el pasado el concepto de individualizar la selección del

anticonceptivo era muy discutido; en la actualidad, el uso de compuestos con bajo contenido de estrógenos tiene prioridad sobre cualquier otra consideración. La dosis de estrógenos no debe ser mayor de 50 µg, siendo preferible una dosis de 35 µg. En general, puede intentarse cualquier preparación con bajo contenido de estrógenos. En pacientes con acné o hirsutismo puede ser preferible el norgestrel en lugar de la noretindrona como el agente progestágeno.

Amenorrea pospíldora

A pesar de la popularidad previa del término amenorrea pospíldora, este síndrome no parece existir.¹¹⁰ La función menstrual se reanuda dentro de los 2 primeros meses después de suspender los anticonceptivos orales, pero pueden transcurrir hasta 6 meses para que se restablezca la función normal. El diagnóstico diferencial y la evaluación de una mujer con amenorrea que ha suspendido los anticonceptivos orales, deberá seguir el método descrito con anterioridad [*ver antes*, Trastornos de la menstruación: amenorrea secundaria]. Los problemas funcionales y el embarazo serán un poco más frecuentes que en otras series al azar de pacientes con amenorrea secundaria.

IMPLANTES ANTICONCEPTIVOS

Los implantes de levonorgestrel inyectados en forma subdérmica constituyen el primer adelanto importante en los métodos de anticoncepción disponibles en los Estados Unidos en más de 20 años.¹¹¹ Con este sistema se implantan seis cápsulas bajo la piel del brazo que liberan en forma gradual y eficaz progestágenos a la circulación. La frecuencia de embarazos es menos que con cualquier otra forma de anticoncepción no quirúrgica y los efectos colaterales son mínimos. Con el implante, la paciente no tiene que recordar tomar la píldora cada día y el efecto anticonceptivo persiste durante 5 años. Los patrones de hemorragia varían, dos tercios de las pacientes tienen ciclos irregulares durante el primer año, pero después de ese tiempo la mayoría de las mujeres se regularizan.^{112,113} Al retirar el implante se elimina el efecto anticonceptivo. Las dificultades para retirar el implante han constituido una limitación para la aceptación de esta forma de anticoncepción.¹¹⁴

CONTRACEPCION

Después de su introducción exitosa en el extranjero, el antagonista de progesterona mifepristone (RU 486) ha demostrado ser eficaz en los Estados Unidos para la inducción de abortos del primer trimestre.¹¹⁵ El medicamento se administra hasta 2 meses después del inicio de la amenorrea. Al interferir con la acción de la progesterona, previene o revierte la implantación. El contenido uterino se evacúa con el uso oral o vaginal de un análogo de prostaglandina.

SUPRESION DE GONADOTROPINAS

Análogos de gonadotropina

Los análogos sintéticos del decapeptido GnRH han abierto nuevas posibilidades de manejo para los trastornos de la reproducción humana. Los pulsos cortos de análogos activos son útiles en estudios diagnósticos, pero las aplicaciones terapéuticas son todavía más importantes. La administración pulsátil de agentes de acción corta puede inducir ovulación en la mayoría de las pacientes hipogonadotrópicas. La administración intramuscular de análogos de acción prolongada provoca un efecto antigonadotrópico que puede emplearse en lesiones dependientes de estrógenos, como los fibroides, para inducir un estado hipogonadal que alivie el SPM severo, para provocar anticoncepción y para eliminar el ambiente estrogénico en el que se produjo alguna enfermedad concomitante. Es poco probable que los internistas empleen estos tratamientos especializados, pero deben conocer su existencia.

Reconocimientos

Figura 1 Andy Christie.

Figura 2 a 7 Al Miller.

Bibliografía

1. Carr BR: Disorders of the ovary and female reproductive tract. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Kronenberg H, Larson PR, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p 751
2. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, et al: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. J Clin Endocrinol Metab 83:1835, 1998
3. Parsons AK: The effect of age on the menstrual cycle. Seminars in Reproductive Endocrinology 9:176, 1991
4. Kulin HE, Reiter EO: Managing the patient with a delay in pubertal development. Endocrinologist 2:231, 1992
5. Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sex differentiation. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Kronenberg H, Larson PR, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p 1303
6. Griffin JE: Androgen resistance-the clinical and molecular spectrum. N Engl J Med 326:611, 1992

7. Henzl MR: Gonadotropin-releasing hormone and its analogues: from laboratory to bedside. Clin Obstet Gynecol 36:617, 1993
8. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW: et al: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. Ann Intern Med 129:229, 1998
9. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, et al: Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. J Clin Endocrinol Metab 79:1215, 1994
10. Conn PM, Crowley WF Jr: Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. Annu Rev Med 45:391, 1994 [PMID 8198390]
11. Prior JC, Vigna YM: Ovulation disturbances and exercise training. Clin Obstet Gynecol 34:180, 1991 [PMID 2025968]
12. Nattiv A, Agostini R, Drinkwater B, et al: The female athlete triad: the inter-relatedness of disordered eating, amenorrhea, and osteoporosis. Clin Sports Med 13:405, 1994 [PMID 8013041]
13. Marshall LA: Clinical evaluation of amenorrhea in active and athletic women. Clin Sports Med 13:371, 1994
14. Biller BMK, Klibanski A: Amenorrhea and osteoporosis. Endocrinologist 1:294, 1991
15. De Cree C: Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female: a review. Sports Med 25:369, 1998
16. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, et al: Bone mineral density after resumption of menses in amenorrhoeic athletes. JAMA 256:380, 1986 [PMID 3723725]

17. Rebar RW, Cedars MI: Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:173, 1992 [PMID 1576980]
18. Lieman H, Santoro N: Premature ovarian failure: a modern approach to diagnosis and treatment. *Endocrinologist* 7:314, 1997
19. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA: Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 18:107, 1997 [PMID 9034788]
20. Jordan J, Craig K, Clifton DK, et al: Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 62:54, 1994 [PMID 8005304]
21. Cowan BD, Morrison JC: Management of abnormal genital bleeding in girls and women. *N Engl J Med* 324:1710, 1991 [PMID 2034248]
22. Chuong CJ, Brenner PF: Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 175:787, 1996 [PMID 8828563]
23. Wathen PI, Henderson MC, Witz CA: Abnormal uterine bleeding. *Med Clin North Am* 79:329, 1995 [PMID 7877394]
24. Shaw RW: Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 101(suppl 11):15, 1994
25. Fox R, Hull M: Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Ann NY Acad Sci* 687:217, 1993 [PMID 8323175]
26. Crowley WF Jr, Hall JE, Martin KA, et al: An overview of the diagnostic considerations in polycystic ovarian syndrome. *Ann NY Acad Sci* 687:235, 1993 [PMID 8323178]
27. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, et al: Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2343, 1998 [PMID 9661606]

28. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 16:322, 1995 [PMID 7671850]
29. Azziz R, Black V, Hines GA, et al: Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2317, 1998 [PMID 9661602]
30. Barbieri RL: Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans: 10 years of progress. *J Reprod Med* 39:327, 1994
31. Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774, 1997
32. The polycystic ovary, Kazer RR, Ed. *Semin Reprod Endocrinol* 15(3):1997
33. Legro RS, Finegood D, Dunaif A: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694, 1998 [PMID 9709933]
34. Apter D, Bützow T, Laughlin GA, et al: Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 79:119, 1994 [PMID 8027216]
35. Goldzieher JW, Young RL: Selected aspects of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:141, 1992 [PMID 1533584]
36. Burkman RT Jr: The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med* 98(suppl 1A):130S, 1995
37. Freeman EW: Premenstrual syndrome: current perspectives on treatment and etiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 9:147, 1997

38. Mortola JF: Premenstrual syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:251, 1997
39. Mortola JF: A risk-benefit appraisal of drugs used in the management of premenstrual syndrome. *Drug Saf* 10:160, 1994
40. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 332:1529, 1995 [PMID 7739706]
41. Rubinow DR, Schmidt PJ: The treatment of premenstrual syndrome-forward into the past (editorial). *N Engl J Med* 332:1574, 1995 [PMID 7739713]
42. Mortola JF, Gorton L, Fischer U: Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 71:252A, 1991
43. Schwartzman RA, Cidlowski JA: Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocr Rev* 14:133, 1993 [PMID 8325248]
44. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD: Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1875, 1998 [PMID 9626112]
45. Treloar SA, Do KA, Martin NG: Genetic influences on the age at menopause. *Lancet* 352:1084, 1998 [PMID 9798581]
46. Prior JC: Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 19:397, 1998
47. Kronenberg F: Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 592:52, 1990
48. Oldenhave A: Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? *Lancet* 343:649, 1994

49. Judd HL: Transdermal estradiol: a potentially improved method of hormone replacement. *J Reprod Med* 39:343, 1994
50. Lufkin EG, Ory SJ: Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations. *Mayo Clin Proc* 69:131, 1994 [PMID 8309263]
51. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al: Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 331:347, 1994 [PMID 8028614]
52. Miodrag A, Castleden CM, Vallance TR: Sex hormones and the female urinary tract. *Drugs* 34:491, 1988
53. Nachtigall LE: Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 61:178, 1994
54. Heaney RP: Osteoporosis at the end of the century. *West J Med* 154:106, 1991
55. Riggs BL: Overview of osteoporosis. *West J Med* 154:63, 1991
56. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 332:305, 1995 [PMID 7816067]
57. Marcus R: Skeletal aging: understanding the functional and structural basis of osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2:53, 1991
58. Marcus R: Understanding osteoporosis. *West J Med* 155:53, 1991
59. Cooper C, Melton LJ III: Epidemiology of osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 3:224, 1992

60. Heaney RP: Bone mass, bone loss, and osteoporosis (editorial). *Ann Intern Med* 128: 313, 1998

61. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, et al: Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2239, 1998 [PMID 9661589]

62. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al: Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 339:733, 1998

63. Marcus R: New perspectives on the skeletal role of estrogen (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 83:2236, 1998

64. National Osteoporosis Foundation: Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, 1998

65. Heaney RP: Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 13:287, 1993

66. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, et al: Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 325:1597, 1991 [PMID 1944449]

67. Ott SM: Bone density in adolescents. *N Engl J Med* 325:1646, 1991

68. Kleerekoper M: Extensive personal experience: the clinical evaluation and management of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 80:757, 1995

69. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC: Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 15:275, 1994 [PMID 8076582]

70. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al: 17 β -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 89:883, 1992 [PMID 1541679]

71. Evans MP, Fleming KC, Evans JM: Hormone replacement therapy: management of common problems. *Mayo Clin Proc* 70:800, 1995 [PMID 7630222]
72. Bilezikian JP: Major issues regarding estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Journal of Women's Health* 3:273, 1994
73. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333: 1437, 1995 [PMID 7477143]
74. Sambrook PN: The treatment of postmenopausal osteoporosis (editorial). *N Engl J Med* 333:1495, 1995
75. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Intern Med* 128:253, 1998 [PMID 9471927]
76. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, et al: The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129:1, 1998 [PMID 9652994]
77. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. *Ann Intern Med* 123:401, 1995
78. Kleerekoper M: Osteoporosis and the primary care physician: time to bone up (editorial). *Ann Intern Med* 123:466, 1995
79. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 316:1105, 1987 [PMID 3574358]
80. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Menopause and heart disease: a review. *Ann NY Acad Sci* 592:193, 1990 [PMID 2197944]

81. Skafar DF, Xu R, Morales J, et al: Clinical review 91: female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3913, 1997 [PMID 9398686]
82. Mendelsohn ME, Karas RH: Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 9:619, 1994 [PMID 7987043]
83. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016, 1992 [PMID 1443971]
84. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 325:756, 1991 [PMID 1870648]
85. Stampfer MJ, Colditz GA: Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 20:47, 1991 [PMID 1826173]
86. Wren BG: Megatrials of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 12:343, 1998
87. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280:605, 1998
88. Gambrell RD Jr, Teran A-Z: Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 165:307, 1991 [PMID 1872331]
89. Crook D, Cust MP, Gangar KF, et al: Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 166:950, 1992 [PMID 1550171]
90. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273:199, 1995
91. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, et al: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 123:59, 1994 [PMID 8288962]
92. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 265:1985, 1991 [PMID 1826136]
93. Barrett-Connor E: Postmenopausal estrogen and the risk of breast cancer. *Ann Epidemiol* 4:177, 1994
94. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332:1589, 1995 [PMID 7753136]

95. Davidson NE: Hormone-replacement therapy breast versus heart versus bone (editorial). *N Engl J Med* 332:1638, 1995
96. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S: Oral contraceptives and venous thromboembolism-a case-control study. *Contraception* 57:291, 1998 [PMID 9673836]
97. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 117:1, 1992 [PMID 1534476]
98. MacGregor JI, Jordan VC: Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacological Rev* 50:151, 1998
99. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641, 1997 [PMID 9385122]
100. Kulak CA, Bilezikian JP: Osteoporosis: preventive strategies. *Int J Fertil Womens Med* 43:56, 1998 [PMID 9609204]
101. Goodman AL: The biochemistry of oral contraceptive steroids. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 7:199, 1989
102. Foster DC: Low-dose monophasic and multiphasic oral contraceptives: a review of potency, efficacy, and side effects. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 7:205, 1989
103. Anand Kumar TC: The value and use of different contraceptive methods. *Hum Reprod* 9(suppl 2):1, 1994
104. Kost K, Forrest JD, Harlap S: Comparing the health risks and benefits of contraceptive choice. *Fam Plann Perspect* 23:55, 1991
105. Price DT, Ridker PM: Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 127:895, 1997 [PMID 9382368]
106. Colditz GA: Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 120:821, 1994
107. Glasier A: Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 337:1058, 1997
108. Grimes DA: Emergency contraception-expanding opportunities for primary prevention (editorial). *N Engl J Med* 337:1078, 1997

109. Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, et al: Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ* 302:269, 1991 [PMID 1998792]
110. Archer DF, Thomas RL: The fallacy of the postpill amenorrhea syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 24:943, 1981 [PMID 6793275]
111. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR Jr, et al: Contraception with two levonorgestrel rod implants: a 5-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 58:275, 1998 [PMID 9883382]
112. Shoupe D, Mishell DR Jr, Bopp BL, et al: The significance of bleeding patterns in Norplant implant users. *Obstet Gynecol* 77:256, 1991 [PMID 1899135]
113. Shoupe D, Mishell DR Jr: Norplant: subdermal implant system for long-term contraception. *Am J Obstet Gynecol* 160:1286, 1990
114. Hatcher RA, Trussell J: Contraceptive implants and teenage pregnancy (editorial). *N Engl J Med* 331:1229, 1994 [PMID 7935666]
115. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, et al: Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 338:1241, 1998 [PMID 9562577]
116. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, et al: Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1136, 1986 [PMID 3084534]
117. Lenton DM, de Kretser DM, Woodward AJ, et al: Inhibin concentrations throughout the menstrual cycles of normal, infertile, and older women compared with those during spontaneous conception cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1180, 1991

Figuras

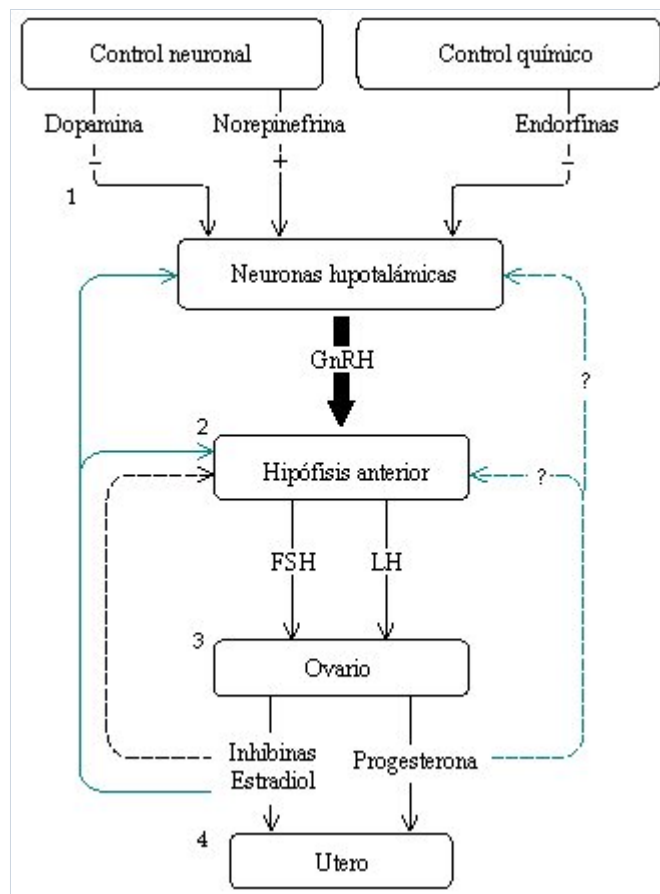


Figura 1 Sistema reproductor femenino El sistema reproductor femenino está compuesto por cuatro niveles: (1) el hipotálamo, donde se origina la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), (2) la hipófisis, fuente de las gonadotropinas (hormona folículo estimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH], (3) el ovario, productor de estrógenos y progesterona, y (4) el útero, órgano blanco de las hormonas esteroides. Se ha demostrado la existencia de un sistema de retroalimentación positiva, sobre la unidad hipotálamo-hipofisiaria, para el estradiol (flechas azules) y se ha postulado la existencia de otro sistema para la progesterona (flechas azules interrumpidas). El efecto del estradiol es paradójico, el incremento en sus niveles a la mitad del ciclo produce estimulación de la secreción de FSH y LH, pero los niveles elevados en forma crónica suprimen la secreción de FSH. Las inhibinas (flechas negras interrumpidas) son hormonas proteicas que actúan directamente sobre la hipófisis anterior para inhibir la síntesis y liberación de la FSH. Formas moleculares alternativas, llamadas activinas, estimulan la liberación de gonadotropinas, pero su significado fisiológico no es claro.

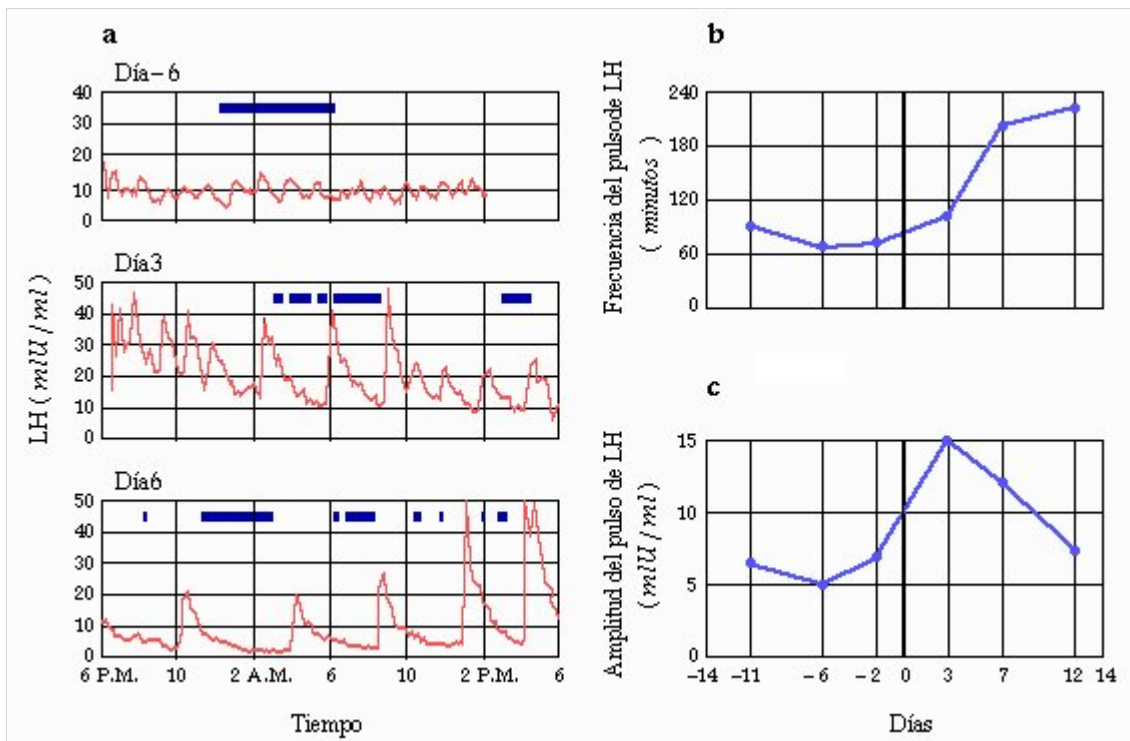


Figura 2 Secreción de LH (a) En las mujeres la LH es secretada en pulsos en respuesta a la secreción pulsátil durante las diferentes fases del ciclo menstrual. (Las barras indican los intervalos de sueño. El día 0 es el de la ovulación.) (b) Los pulsos ocurren aproximadamente cada hora u hora y media en la fase folicular y alrededor de cada 2 a 6 horas en la fase lútea. (c) La amplitud de los pulsos también aumenta en forma notable después de la ovulación. 116

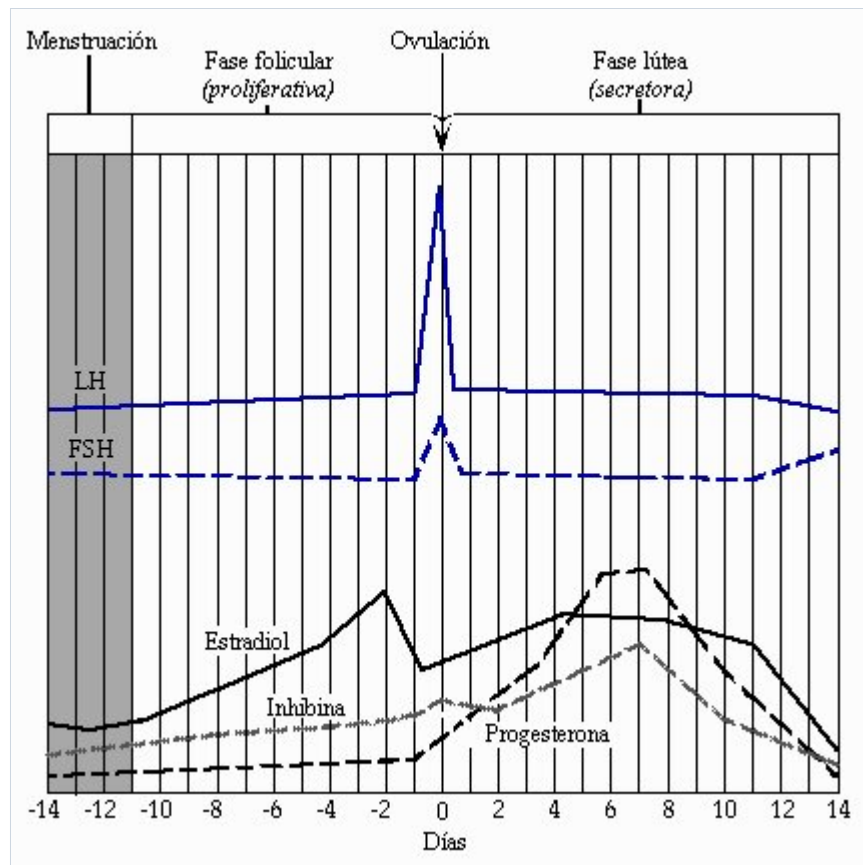


Figura 3 Ciclo menstrual ideal En esta figura, que representa un ciclo menstrual ideal, se muestran los niveles de ambas gonadotropinas, FSH y LH, así como de las dos hormonas ováricas. Ambas gonadotropinas, LH (línea azul) y FSH (línea azul discontinua) muestran un incremento súbito a la mitad del ciclo precediendo a la ovulación. El estradiol (línea negra continua) presenta dos picos, el primero de ellos ejerce una retroalimentación positiva sobre las gonadotropinas. La progesterona (línea negra discontinua) se incrementa lentamente, presentando un pico después de la ovulación, en la fase lútea, conforme se prepara la pared uterina para la implantación. También se muestran los valores de la inhibina (curva gris discontinua), una hormona peptídica producida por las células de la granulosa del ovario, pero su significado clínico no se conoce del todo. 117

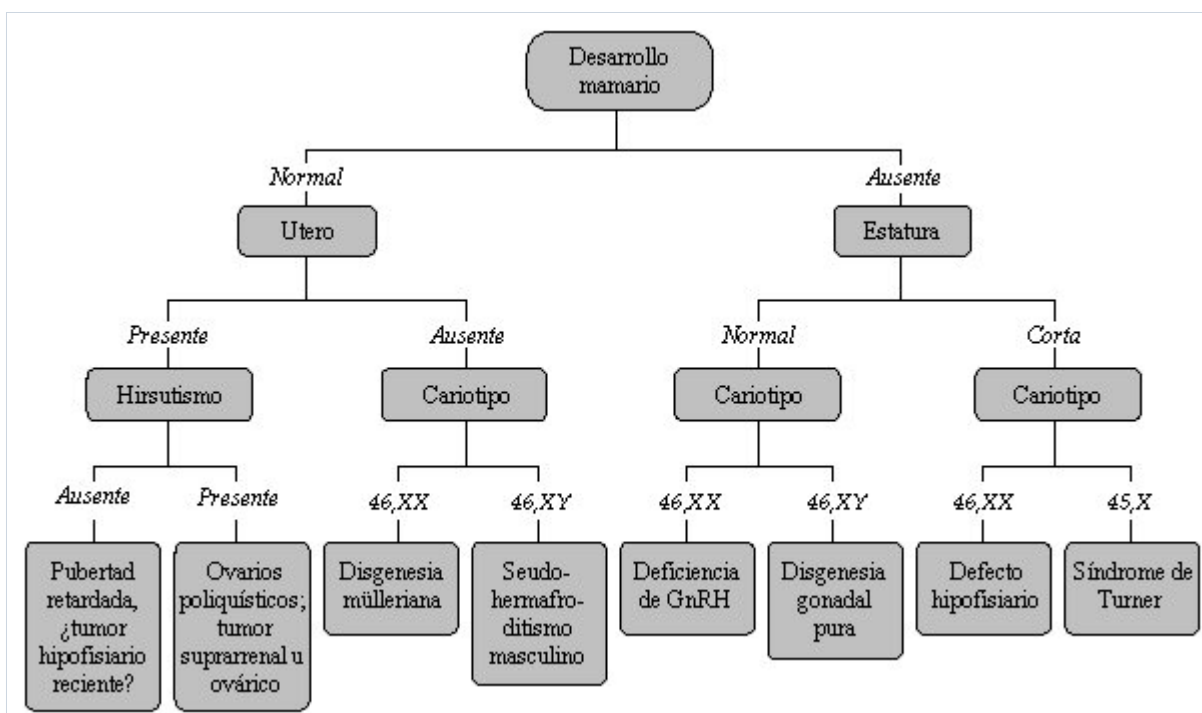


Figura 4 Evaluación de amenorrea primaria Algoritmo que ilustra el procedimiento de evaluación para la amenorrea primaria.

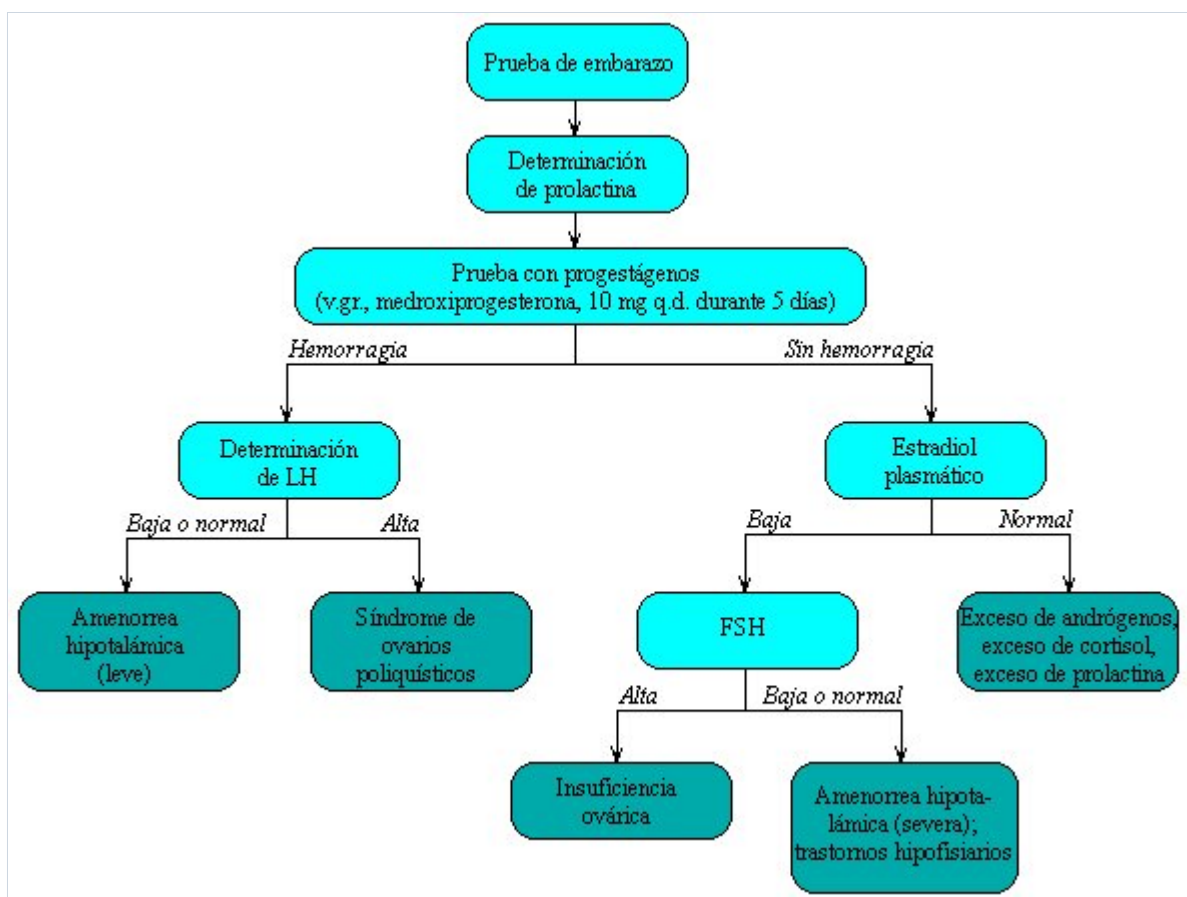


Figura 5 Diagnóstico de la amenorrea secundaria. Algoritmo que ilustra el método diagnóstico de la amenorrea secundaria. Debido a la frecuencia de la hiperprolactinemia, deberá realizarse una determinación de prolactina al iniciar el estudio.

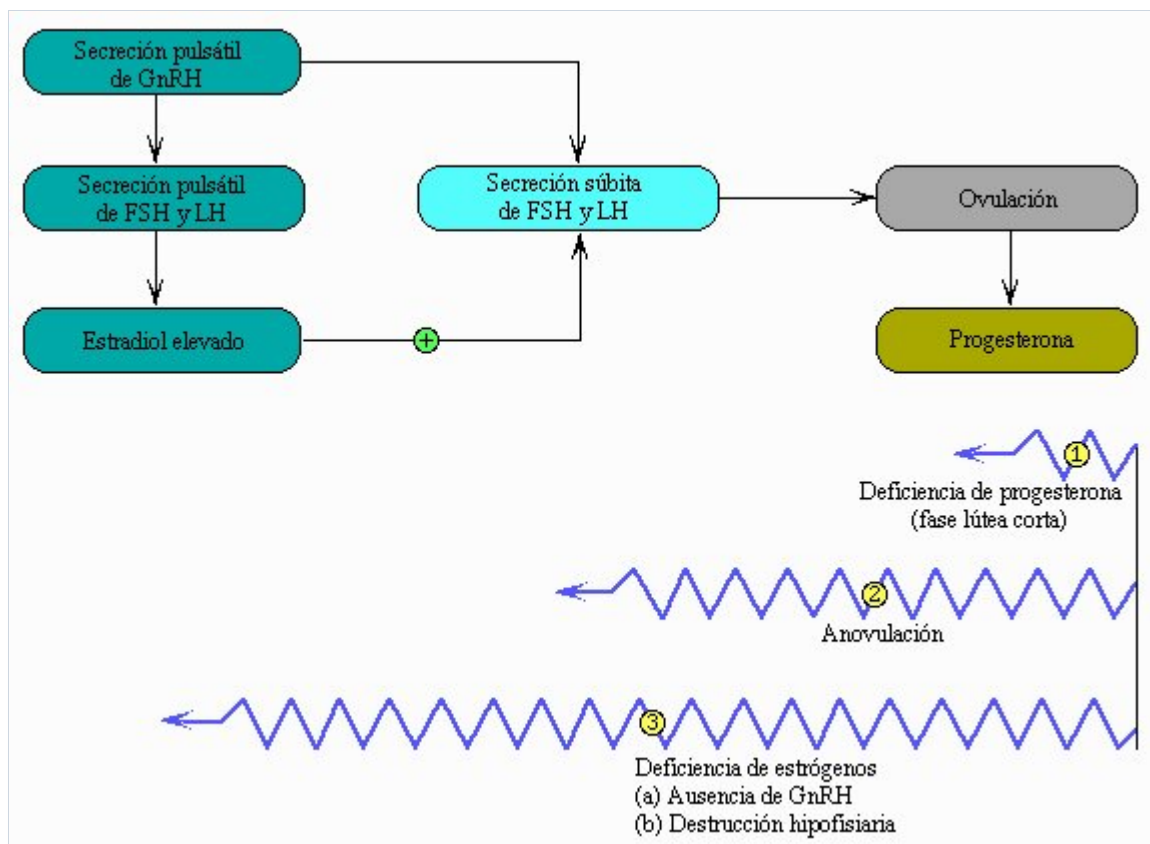


Figura 6 Patrón de secreción hormonal durante la ovulación Durante el ciclo menstrual normal, la secreción pulsátil de GnRH estimula la secreción de FSH y LH, lo que ocasiona una elevación estrogénica. En un nivel crítico el estradiol activa la secreción súbita de GnRH, LH y FSH, que van seguidas por la ovulación y la secreción de progesterona. La fisiopatología de la amenorrea secundaria entraña uno de tres defectos en el ciclo menstrual normal, mostrados en la figura con flechas azules que indican la extensión de la disfunción: (1) deficiencia en la secreción de progesterona, produciendo una fase lútea corta e inadecuada (estas pacientes son infértiles más que amenorreicas); (2) ciclos anovulatorios, en los que la secreción basal de gonadotropinas y estradiol se encuentran intactas, sin existir la elevación súbita de FSH y LH y por lo tanto no ocurre la ovulación y (3) los estados de deficiencia estrogénica secundarios a la disminución de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas o a deficiencias hipofisarias.

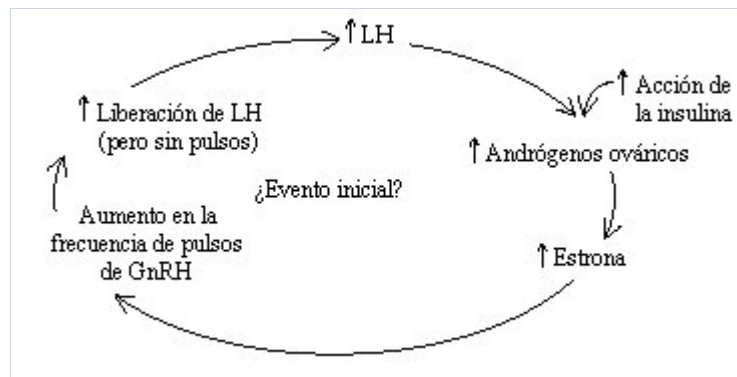


Figura 7 Fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos La fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos puede ser considerada como un ciclo de autoestimulación. El evento inicial es desconocido y puede afectar diferentes sitios en distintas pacientes. Los elementos del ciclo incluyen un aumento acíclico, no ondulante, en la liberación de LH, aumento en la producción de andrógenos ováricos y elevación en la producción de estrona. El hiperinsulinismo es un factor en muchas pacientes.

IV SUPRARRENALES

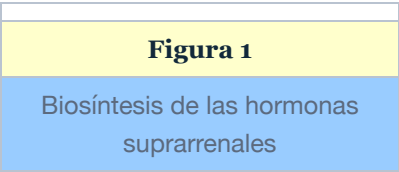
DR. DANIEL D. FEDERMAN

Fisiología de la corteza suprarrenal

La glándula suprarrenal controla los ajustes del organismo en la posición erecta y permite la adaptación a la ingestión intermitente de alimentos. En ocasiones se requieren también aumentos súbitos y sostenidos en la función suprarrenal para tolerar episodios agudos de estrés como la pérdida de volumen, la infección, la anestesia y la cirugía. La pérdida de estas capacidades constituye la consecuencia más importante de la insuficiencia suprarrenal. Las secreciones suprarrenales también ejercen una influencia sobre la respuesta inmune, la formación de células sanguíneas, la función cerebral, la síntesis de proteínas y sobre muchos otros procesos que se llevan a cabo en el organismo.¹ Al exceso de estos efectos se le conoce como síndrome de Cushing.

BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

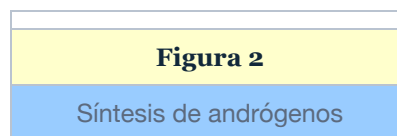
La síntesis de las hormonas suprarrenales se inicia a partir del acetato o del colesterol [ver figura 1]. El colesterol derivado de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) parece ser el sustrato para la biosíntesis del 80 por ciento de los esteroides. La conversión del colesterol a D⁵-pregnenolona es el punto principal de regulación por las hormonas tróficas que controlan la función suprarrenal; tanto la corticotropina como la angiotensina estimulan este paso. Después de la síntesis de pregnenolona las vías metabólicas divergen hacia la formación de cada uno de los productos biológicamente activos de la suprarrenal.



Cortisol En los seres humanos el cortisol es el principal glucocorticoide. Influye sobre el apetito y el bienestar, tiene un papel primordial en el mantenimiento de los niveles de glucosa en la sangre al promover la gluconeogénesis hepática, y afecta en forma indirecta la frecuencia cardíaca y la función de bomba al controlar la síntesis de epinefrina en la médula suprarrenal. El aumento en la secreción de cortisol es una característica crucial en la respuesta fisiológica al estrés y a la enfermedad.

De 13 a 20 mg de cortisol son secretados cada día por las zonas fascicular y reticular; inmediatamente después de ser liberado por la glándula, el cortisol se une a la μ - globulina transcortina, o globulina fijadora de cortisol. Como en el caso de la tiroxina, la mayor parte del cortisol circulante se encuentra inactivo, unido a las proteínas; una pequeña proporción está libre y es biológicamente activo. La reducción, a nivel hepático, del doble enlace en el anillo A de la molécula inactiva al cortisol; después de varias biotransformaciones y conjugaciones con glucurónidos o sulfatos, los metabolitos del cortisol se excretan como 17 hidroxiesteroideos (17-OHS) en la orina.

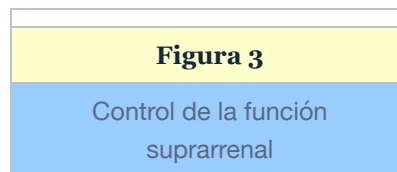
Andrógenos Los andrógenos se producen en la zona fascicular y reticular; su producción varía considerablemente en las distintas etapas de la vida. El feto elabora grandes cantidades de andrógenos suprarrenales, en especial de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), mientras que el niño produce muy poco.² La producción aumenta durante la pubertad y alcanza niveles máximos en los adultos jóvenes, que rápidamente comienzan a disminuir a niveles más bien bajos en las personas mayores de cincuenta años de edad. En cambio, la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), único mecanismo de control conocido de la biosíntesis de andrógenos suprarrenales, no muestra tales fluctuaciones relacionadas con la edad. La regulación de la producción de andrógenos suprarrenales no es muy clara: se han postulado factores tanto derivados de la hipófisis como de la suprarrenal, aunque no se han confirmado. Los andrógenos suprarrenales son relativamente poco potentes, pero sirven como precursores para la conversión hepática a testosterona [*ver figura 2*]. La hiperfunción de esta vía metabólica en las mujeres produce hirsutismo y, en ocasiones, virilización.



La androstenediona, otro andrógeno suprarrenal, puede ser transformado por el hígado y el tejido adiposo a estrona, un estrógeno potente. De hecho, ésta es la principal fuente de estrógenos en niños y mujeres posmenopáusicas. El otro andrógeno importante, la dehidroepiandrosterona (DHEA), junto con su conjugado DHEAS, constituye un enigma. La DHEA tiene una potencia androgénica mínima, y aunque se han publicado algunas acciones no androgénicas, ninguna parece tener importancia fisiológica demostrada. En forma semejante, la DHEAS puede metabolizarse a testosterona o a estrógeno, pero su importancia a este respecto no es clara aún. Los andrógenos suprarrenales son metabolizados a compuestos 17-ceto, que se excretan en la orina como 17-cetoesteroides (17-KS).

Aldosterona El principal mineralocorticoide producido por la corteza suprarrenal es la aldosterona, un 18 oxicorticoide producido en la capa glomerular a partir de sus precursores, acetato y colesterol.³ La angiotensina constituye el estímulo dominante para la biosíntesis de aldosterona [*ver figura 3*]; tanto la angiotensina como la ACTH aumentan la secreción de aldosterona al acelerar la conversión de colesterol a D5-pregnenolona. Otros estímulos para la secreción de aldosterona incluyen el aumento del potasio sérico, la pérdida de volumen sanguíneo, la disminución del sodio sérico y el aumento en los niveles de

estrógenos. Existen evidencias de que la liberación de aldosterona es inhibida por mecanismos dopaminérgicos. La aldosterona circula libremente y es degradada enzimáticamente durante la depuración hepática, así como por conjugación y excreción renal. Su grado de depuración metabólica depende estrechamente del aporte sanguíneo hepático. La disminución de éste, como ocurre en diversos trastornos hepáticos, puede producir hiperaldosteronismo transitorio; las interacciones con otros mecanismos que controlan la secreción de aldosterona determinan si esta alteración perdura.



REGULACION DE LA SECRECION SUPRARRENAL

La ACTH es el principal regulador de la producción de cortisol y andrógenos suprarrenales [ver figura 3].³ A su vez, la síntesis y liberación de ACTH por la hipófisis es controlada sobre todo por la hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés, n. el t.), un péptido de 41 aminoácidos producido en el hipotálamo.⁴

La vasopresina, también llamada arginina vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (HAD), también participa en la regulación basal de la ACTH.^{5,6} Aunque la vasopresina, la oxitocina y las catecolaminas influyen en el ciclo diurno de ACTH y cortisol, el principal determinante de este ciclo parece ser la liberación diurna de CRH. Durante los estados tensionales aumenta de dos a 10 veces la producción de esteroides suprarrenales; esta respuesta está en relación con un efecto potencial, tanto de la CRH como de la HAD, más que un simple efecto aditivo.

La ACTH se sintetiza como un pequeño segmento de la compleja molécula llamada pro-opiomelanocortina (POMC).¹⁰ El producto primario del genes una molécula compleja que también incluye las secuencias de aminoácidos para la b-lipoproteína (b-LPH), un péptido de unión, las hormonas estimuladoras de los melanocitos μ y b (μ -MSH y b-MSH), la b-endorfina, la μ -LPH, la metencefalina y al menos dos fragmentos adicionales, el péptido del lóbulo intermedio parecido a la corticotropina (CLIP, por sus siglas en inglés, n. del t.) y una secuencia de 16 kilobases (16 kb) de significado fisiológico no determinado [ver figura 4]. La POMC también se produce en tejidos no hipofisarios, pero su procesamiento postraducción difiere en varios aspectos. En la hipófisis una hendidura separa al fragmento más largo al principio de la ACTH y ambas porciones son glucosiladas; más tarde, los fragmentos más pequeños son liberados. Aunque la liberación de la b-lipoproteína tiende a ser paralela a la de ACTH, la función de esta molécula y la de los otros dos fragmentos del precursor mayor no está completamente aclarada.

Figura 4
Síntesis de ACTH

Al igual que otras hormonas hipofisiarias, la ACTH se secreta en pulsos.⁷ Ocurren de uno a tres pulsos cada hora, con una concentración mayor por la mañana. Debido a que el cortisol resultante desaparece más lentamente que la ACTH, los niveles matutinos iniciales se suman al ritmo diurno, que es mayor durante la mañana y menor por la tarde. Además de la producción de pulsos endógenos, la liberación de ACTH y cortisol también es estimulada por la fiebre, la hipoglucemia, las tensiones de todo tipo, los trastornos psicológicos y la disminución en los niveles de cortisol plasmático. El factor dominante en la inhibición de ACTH es el nivel plasmático de cortisol. Todos los glucocorticoides sintéticos tienen el mismo efecto, que es mediado por la supresión de la transcripción de ARN mensajero (ARNm) para la síntesis de POMC.⁸ Se piensa que una supresión similar por los glucocorticoides inhibe la producción de CRH. Por lo tanto, el cortisol tiene un efecto de retroalimentación negativa a nivel tanto hipotálamico como hipofisiario [ver figura 3].

Pruebas de función suprarrenal

Las principales pruebas utilizadas para evaluar la función suprarrenal son la determinación en plasma de ACTH y cortisol y de 17-OHS urinarios y cortisol libre en orina de 24 horas.

Determinación de cortisol y ACTH en plasma Los valores basales de cortisol plasmático fluctúan entre 10 y 25 µg/100 ml por la mañana y 2 y 10 µg/ml durante la noche. El nivel de cortisol en plasma varía por los cambios en la cantidad de globulina fijadora de cortisol, que suelen ser paralelos a los de la globulina fijadora de tiroxina. Por ejemplo, ambas proteínas se elevan por el estímulo estrogénico y disminuyen en las enfermedades hepáticas. Los niveles basales de cortisol suelen ser menos importantes que su respuesta a los estímulos fisiológicos; por lo tanto, los niveles de cortisol plasmático habitualmente se miden después de la administración de un esteroide exógeno para determinar si el eje hipófisis-suprarrenal es susceptible a la inhibición por retroalimentación, es decir, si puede suprimirse, y después de la administración de ACTH para observar si la suprarrenal responde a la estimulación.

A continuación se describen algunas pruebas bien estandarizadas para evaluar la función suprarrenal:

1. Para determinar la supresión del eje hipófisis suprarrenal, se administra 1 mg de dexametasona (un análogo del cortisol) por vía oral a las 11 :P.M., y se cuantifican los niveles de cortisol plasmático a las 8:00 A.M. del día siguiente. Los valores normales son menores de 5 µg/100 ml.
2. Para determinar la respuesta suprarrenal, se administran por vía intravenosa 0.25mg de cosintropina (ACTH sintética). Se mide el cortisol plasmático a los 0 y 60 minutos; un valor de 20 µg/dl en cualquier momento de la prueba indica respuesta suprarrenal normal.

3. Para evaluar la reserva hipófisis-suprarrenal, se administran 3 g de metirapona por vía oral a media noche, y se determinan los niveles plasmáticos de cortisol y desoxicortisol (compuesto S) a las 8:00 A.M. del día siguiente. La metirapona inhibe la 11-hidroxilación, lo que ocasiona disminución en los niveles de cortisol y aumento de ACTH. Si la reserva hipófisis-suprarrenal está intacta, los niveles de cortisol en plasma deben ser menores de 5 µg/100 ml y los de desoxicortisol mayores de 10 µg/100 ml.

4. Un método alternativo para evaluar la reserva hipófisissuprarrenal consiste en la administración intravenosa de insulina, 0.15U/kg. La hipoglucemia secundaria debe provocar respuestas tanto de cortisol (normal, 20 µg/dl) como de hormona del crecimiento (> 8 ng/ml). Esta prueba debe realizarse en presencia de un médico preparado para administrar 25 ml de glucosa al 50 por ciento por vía intravenosa en caso de una reacción de hipoglucemia.

5. Para determinar la reserva hipofisiaria de ACTH se puede administrar CRH ovina en dosis de 1 µg/kg de peso corporal. Tanto los niveles de ACTH como los de cortisol en plasma se elevan en los individuos normales. Esta prueba puede realizarse a cualquier hora del día, pero su sensibilidad es mayor por la tarde.

La ACTH en plasma puede determinarse por prueba de inmunorradiometría (IRMA), que emplea anticuerpos contra las porciones N-terminal y C-terminal de la hormona. A diferencia de la prueba de radioinmunoensayo, la IRMA puede distinguir en forma confiable los niveles bajos, normales y elevados de ACTH.⁹

Niveles de 17-hidroxiesteroides urinarios Aunque tiene la ventaja de integrar la secreción de cortisol durante un periodo de 24 horas, la utilidad de la determinación de 17-OHS urinarios es limitada, ya que éstos se elevan en la obesidad y disminuyen en las enfermedades hepáticas y renales. Por otra parte, la recolección adecuada de la muestra urinaria es difícil para muchos pacientes.

Cortisol libre en orina de 24 horas Esta prueba también requiere que la recolección de la muestra se realice de forma adecuada. Los valores en individuos obesos rara vez se superponen con los de aquellos pacientes con enfermedad de Cushing, y los trastornos hepáticos no alteran los resultados. La excreción urinaria de cortisol libre se ha convertido en un valioso indicador de hiperfunción suprarrenal. Es menos seguro para detectar insuficiencia suprarrenal.¹⁰

Hiperfunción de la corteza suprarrenal: Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing es un estado poco frecuente de hiperfunción de la corteza suprarrenal. Sin embargo, es importante clínicamente por dos razones. En primer lugar, porque es a menudo curable. En segundo lugar, porque el exceso de glucocorticoides es una causa potencial de los problemas que el médico observa cotidianamente, como obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, litiasis renal, osteoporosis, púrpura, trastornos mentales, alteraciones menstruales, impotencia, hirsutismo, edema,

hipocalemia, susceptibilidad a las infecciones y cicatrización deficiente. Aunque ninguno de estos problemas hace pensar per se en el diagnóstico de hipercortisolismo, la coexistencia de varias características clínicas pueden justificar la investigación de síndrome de Cushing. Entre las más útiles se encuentran la facies pletórica, las equimosis, la presencia de hipocalemia de causa desconocida, los defectos en la cicatrización y los cambios en las facciones, basándose en la comparación del aspecto actual con una fotografía previa.¹¹

Las causas del síndrome de Cushing son el exceso de ACTH, el aumento en la producción de cortisol por las suprarrenales y la ingestión iatrogénica o facticia de corticoides.¹²

EXCESO DE ACTH

Producción hipofisaria excesiva (Enfermedad de Cushing)

El exceso de ACTH hipofisaria con hiperplasia suprarrenal bilateral es la causa de casi dos tercios de los casos de síndrome de Cushing. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres en edad reproductiva y su aparición suele ser paulatina. Cualquier síntoma producido por el exceso de cortisol puede aparecer inicialmente, pero finalmente ocurren trastornos menstruales en las mujeres, impotencia en los hombres, aparición de equimosis, facies de luna llena y plétora generalizada. La secreción de andrógenos suprarrenales está aumentada, por lo que en las mujeres son frecuentes el hirsutismo y la alopecia leve. El exceso de andrógenos puede ejercer cierto efecto protector contra la influencia antianabólica del cortisol, pero la gravedad de las manifestaciones clínicas es más o menos proporcional a la duración del trastorno y a la cantidad de ACTH secretada. La pigmentación, una manifestación del exceso de ACTH, puede ser un dato de gran valor para el diagnóstico, aunque este signo puede ser difícil de reconocer, sobre todo en individuos de piel oscura.

En teoría, puede producirse un exceso de ACTH hipofisaria por un aumento de la hormona liberadora de corticotropina o por una neoplasia primaria de la hipófisis. Cushing consideraba que la mayoría de los casos eran causados por un tumor hipofisario y en la actualidad la enorme experiencia de curación secundaria a la extirpación de microadenomas de hipófisis apoya esa interpretación. Los estudios moleculares han indicado que la mayoría de los microadenomas productores de ACTH son monoclonales.¹³ Como en el caso de otros tumores, esto es una fuerte evidencia de que el origen de la neoplasia es hipofisiario, más que una respuesta hiperplásica a CRH. Sin embargo, la recurrencia de los tumores después de una aparente mejoría y la respuesta de algunos pacientes a fármacos como la bromocriptina, agonista de la dopamina, apoyan, aunque no demuestran, un origen hipotalámico. Por el contrario, el éxito de la radioterapia hipofisaria, especialmente en niños, apoya la opinión de que, como afirmó Cushing, la enfermedad de Cushing es con más frecuencia un hiperadrenalismo secundario a tumor hipofisario.

Los siguientes datos son característicos de la enfermedad de Cushing:

1. Elevación de los niveles de cortisol libre urinario, por lo general mayores de 150 µg/24 horas.
2. Pérdida del ritmo circadiano de la ACTH y el cortisol plasmáticos: los niveles vespertinos de cortisol son mayores de 10 µg/dl; la excreción urinaria de 17-OHS también pierde su ritmo diario.
3. Pérdida de la capacidad para suprimir la secreción de ACTH con dosis fisiológicas de glucocorticoides: la administración de 1 mg de dexametasona a media noche no impide la elevación matutina de los niveles de cortisol por encima de 10 µg/dl.
4. Inhibición de la secreción de cortisol cuando se administran dosis mayores de dexametasona, 2 mg cada seis horas durante dos días: los niveles urinarios de 17-OHS y 17-KS disminuyen a menos del 50 por ciento de las cifras control.

Producción ectópica de ACTH

Existen dos variantes de síndrome de Cushing causado por la producción ectópica de ACTH (no hipofisiaria). La primera es el resultado de la producción intensa de ACTH por neoplasias malignas, siendo las más frecuentes las de pulmón, timo, páncreas y riñón.¹⁴ El síndrome consiste en hiperkorticismo agudo, en el que predominan los efectos mineralocorticoides secundarios a la secreción de grandes cantidades de cortisol, más que los cambios inducidos por su acción glucocorticoide. La alcalosis hipocalémica, la debilidad y la pérdida de peso son los elementos clínicos sobresalientes y el aspecto cushinoide es poco frecuente. El cortisol plasmático y los esteroides urinarios se encuentran a menudo mucho más elevados y el paciente rara vez tiene una franca apariencia cushinoide. Además, los niveles urinarios o plasmáticos de 17-OHS no se suprimen por una dosis diaria de 8 mg de dexametasona. Por tanto, el dato principal para establecer el diagnóstico de este tipo de producción ectópica de ACTH es la discrepancia entre un cuadro clínico poco llamativo y la presencia de niveles muy elevados en la secreción de esteroides. El gran efecto mineralocorticoide en este padecimiento es consecuencia de la gran producción de cortisol y de la saturación de las dos vías de inactivación del mismo (la conversión a cortisona por la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa y la reducción del anillo A a dehidrocortisol). Como consecuencia se acumula cortisol, que se une al receptor de los mineralocorticoides y causa retención de sodio con caliuresis.^{15,16}

La segunda forma de síndrome de Cushing ectópico se relaciona con lesiones benignas o malignas como carcinoides bronquiales o tímicos. El cuadro clínico en estos casos es indistinguible del síndrome de Cushing secundario a alteraciones hipofisarias y son necesarios estudios especiales para hacer la diferenciación [ver adelante, Diagnóstico].

Producción ectópica de CRH

La producción ectópica de CRH por tumores puede estimular una producción suficiente de ACTH en la hipófisis para ocasionar hiperplasia suprarrenal y síndrome de Cushing. El tumor más implicado en esta

producción ectópica de CRH es el carcinóide bronquial, y la mayor parte de estos tumores secretan también ACTH.¹ El cuadro clínico puede ser típico de enfermedad de Cushing o presentar las manifestaciones del síndrome de secreción ectópica de ACTH como hipocalcemia, alcalosis y debilidad.¹⁷ La prueba con dexametasona en dosis altas y bajas no muestra inhibición de la función hipofisiaria-suprarrenal, y los niveles de ACTH en plasma se encuentran muy elevados.

EXCESO DE CORTISOL SUPRARRENAL

Las neoplasias suprarrenales hipersecretoras de cortisol constituyen menos de la tercera parte de los casos de síndrome de Cushing espontáneo. Aunque los síntomas varían, hay ciertos datos clínicos que son útiles para el diagnóstico. Los adenomas suprarrenales benignos a menudo secretan sólo cortisol, por lo que las manifestaciones clínicas reflejan el exceso de cortisol sin aumento de andrógenos. Debido a que el cortisol suprime la secreción endógena de ACTH, otras funciones suprarrenales se encuentran disminuidas y los 17-cetosteroides tienden a ser bajos. Los carcinomas suprarrenales que producen cortisol en exceso casi siempre producen grandes cantidades de andrógenos; en la mujer aparece hirsutismo y virilización y los cetosteroides urinarios tienden a ser muy altos (50 mg/ 24 horas).¹⁸ Otras características diagnósticas que indican la presencia de tumores suprarrenales incluyen una amplia variabilidad en la actividad secretora, la falta de supresión por altas dosis de dexametasona, alteraciones en la urografía excretora (UE) en el lado afectado, y una masa palpable en cerca del 50 por ciento de los casos de carcinoma suprarrenal.

La menos frecuente y más enigmática causa de síndrome de Cushing es la hiperplasia nodular bilateral no dependiente de ACTH. Se han postulado varios mecanismos raros, incluyendo mutaciones activadoras de los receptores de proteína G que estimulan a la adenilato ciclasa.¹⁹ La hiperplasia macronodular es muy probable que se presente como una complicación tardía de la enfermedad de Cushing no tratada, en la cual uno o más nódulos se hacen autónomos. Dependiendo de los niveles de producción autónoma del cortisol, la ACTH hipofisaria puede estar elevada o aparentemente normal; las pruebas con dosis altas de dexametasona deben inhibir a la ACTH pero no el cortisol. Por lo menos en un caso se comprobó la progresión de dependencia hipofisaria a la autonomía suprarrenal.²⁰

La causa más confusa de síndrome de Cushing es la displasia suprarrenal micronodular bilateral, trastorno que en ocasiones es de tipo familiar y en el que los niveles de cortisol están elevados y los de ACTH bajos, observándose en las suprarrenales nódulos pequeños activos y áreas de tejido atrófico.²¹ En algunas familias la hiperplasia suprarrenal parece deberse a una inmunoglobulina estimuladora de las suprarrenales, un autoanticuerpo hacia los receptores de ACTH similar a las inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides en la enfermedad de Graves.

La causa menos frecuente de hiperplasia suprarrenal nodular es el hipercortisolismo dependiente de alimentos, en el que la expresión inadecuada del receptor del polipéptido inhibitorio gástrico (PIG) por las células suprarrenales provoca una secreción exagerada de cortisol en respuesta a los alimentos (pero no en la mañana). Este tipo recién conocido de síndrome de Cushing podría ser muy importante y

pueden implicarse mecanismos iguales o parecidos en otros trastornos.²²⁻²⁴

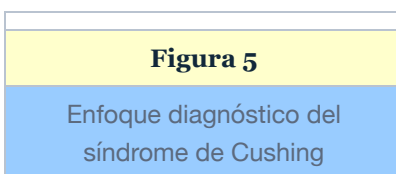
Más adelante se discute el exceso de cortisol por ingestión iatrogénica o facticia [*ver adelante*, Uso farmacológico de los glucocorticoides].

DIAGNOSTICO

Por las diversas manifestaciones del exceso de los glucocorticoides, es evidente la utilidad de contar con una prueba simple y sencilla que excluya el diagnóstico de síndrome de Cushing en un paciente con pocas probabilidades de tenerlo. Para este fin la prueba más adecuada es la cuantificación de cortisol plasmático matutino después de administrar 1 mg de dexametasona la noche anterior. Si el cortisol se encuentra por debajo de 5µg/dl, se descarta el síndrome de Cushing. Si los valores se encuentran por encima de esta cifra y el paciente no está recibiendo tratamiento estrogénico, está indicada la evaluación completa y definitiva para establecer el diagnóstico. Esta prueba no confirma el diagnóstico en un paciente con probabilidad de síndrome de Cushing. Debido a la gran prevalencia de obesidad cushinoide (quizá 3,000 casos por millón en adultos), la ausencia de supresión por la dexametasona en estos pacientes tiene muy poco significado a menos que la evidencia clínica de síndrome de Cushing sea muy fuerte.²⁵

Cuando se sospecha clínicamente el síndrome de Cushing, se puede confirmar mediante la prueba con 1 mg de dexametasona o la determinación del cortisol libre urinario en 24 horas. Debido a que la prueba en plasma se asocia con más falsas positivas, se usa más la determinación de cortisol en orina. Cuando existen dudas acerca del diagnóstico se recomienda realizar ambas pruebas.

Si la prueba de escrutinio fue positiva, la evaluación definitiva debe incluir lo siguiente [*ver figura 5*]:



1. Administración de dexametasona, 0.5 mg cada seis horas durante dos días. Los niveles de 17-OHS en orina de 24 horas menores de 3.5 mg en el segundo día o cifras de cortisol plasmático inferiores a 5 µg/dl en la mañana del tercer día descartan el síndrome de Cushing; los niveles mayores lo confirman. Debe enfatizarse la importancia de que este punto quede totalmente claro. Aunque parezca irónico, las pruebas para localizar la causa patológica del síndrome de Cushing no son útiles para establecer su presencia. Por lo tanto, debe demostrarse sin duda alguna que existe hipercortisolismo antes de realizar más estudios.

2. El primer paso para establecer la causa consiste en distinguir entre el hipercortisolismo dependiente de ACTH y el independiente. Para ello deben realizarse varias mediciones plasmáticas de ACTH [*ver*

figura 6] con determinación simultánea de cortisol. Los nuevos estudios inmunorradiométricos para ACTH permiten diferenciar con claridad los valores bajos y suprimibles de los tumores adrenales (< 5 pg/ml) de los valores aparentemente normales o elevados de los casos dependientes de ACTH.²⁶ Un nomograma elaborado en la Clínica Mayo puede identificar el origen patológico del hipercortisolismo en alrededor del 90 por ciento de los casos midiendo el cortisol en plasma, el cortisol libre en orina y los niveles de ACTH.²⁷

Figura 6
Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing

3. Administración de dexametasona, 2 mg cada seis horas durante dos días. Los siguientes resultados son característicos de exceso de ACTH hipofisiaria (enfermedad de Cushing): un nivel de 17-OHS en orina el segundo día menor del 35 por ciento del basal, un nivel de cortisol libre urinario el segundo día menor del 10 por ciento del basal o una concentración de cortisol en plasma la tercera mañana menor de 10 μ g/dl.²⁸ El fracaso para llegar a estos resultados indica una fuente no hipofisiaria de ACTH o un tumor o hiperplasia suprarrenales autónomos. El valor de la ACTH determinada en el inciso 2, mencionado antes, permitirá esta distinción. La prueba con dosis altas de dexametasona se ha modificado para evitar la incomodidad e inexactitud de la recolección urinaria. Se obtiene una determinación de la concentración basal de cortisol a las 8 A.M., se administran 8 mg de dexametasona por vía oral a las 11 P.M. y se obtiene una segunda medición de cortisol a las 8 A.M. del día siguiente. Un valor de menos del 50 por ciento del basal el segundo día indica origen hipo fisiario,¹⁰ pero la sensibilidad y especificidad de esta prueba para hipercortisolismo dependiente de ACTH es mayor si se combina con la prueba estándar de supresión con dosis altas (8 mg/día).²⁹

4. Si los niveles de ACTH son normales o elevados, la tomografía computada (TC) o la resonancia magnética (IRM) de la hipófisis pueden indicar la presencia de un tumor. Si la ACTH está inhibida, se deberá realizar una TC o IRM del área suprarrenal.

5 Los pasos anteriores consiguen un diagnóstico definitivo en el 90 por ciento de los pacientes. Los resultados endócrinos y de imágenes se combinan para establecer un origen hipofisiario o ectópico de la ACTH o un tumor suprarrenal como la causa del hipercortisolismo. El problema más difícil de solucionar consiste en distinguir entre la producción de ACTH hipofisaria excesiva y la producción ectópica por alguna variedad de carcinoide [*ver antes*, Producción excesiva de ACTH].³⁰ Si no se detecta un tumor hipofisario se recomienda realizar una TC del tórax, ya que el 90 por ciento de los tumores benignos productores de ACTH y CRH se localizan en esa área.

6. Para los pacientes ocasionales en quienes la distinción de la patología sigue siendo un problema, pueden utilizarse dos estudios recientes. La inyección por vía intravenosa de hormona liberadora de

corticotropina ovina (CRHo), 100 µg o 1 µg/kg provoca una elevación del ACTH y del cortisol plasmático en la enfermedad de Cushing, pero no en el hipercorticismo independiente de ACTH. Sin embargo, todavía persiste cierta sobreposición, en particular con algunos pacientes con producción ectópica de ACTH que responden a esta prueba.³¹⁻³⁴

7. La prueba más sofisticada y difícil desde el punto de vista técnico para identificar microadenomas demasiado pequeños para ser visualizados es la administración simultánea de CRHo (i.e., estimulación hipofisaria) y la toma de muestras de ambos senos petrosos inferiores.³⁵ La concentración dos veces mayor de ACTH entre las venas petrosas y las venas periféricas sugiere un adenoma hipofisario y justifica la exploración transesfenoidal. La concentración dos veces mayor de ACTH entre ambas venas petrosas y las cifras basales o después de la administración de CRH se considera una justificación para realizar hemihipofisectomía si no se identifica quirúrgicamente un microadenoma.

Un enfoque nuevo y elegante para localizar producción ectópica de ACTH consiste en el uso de ocreótido radiomarcado. Este análogo de larga acción de la somatostatina se fija a los receptores expresados en los tumores neuroendócrinos como los carcinoides bronquiales, pero no a los adenomas hipofisarios habituales. Por lo tanto, puede usarse para diagnosticar, localizar y tratar la producción ectópica de ACTH.^{36,37}

Cuando se realizan y correlacionan cuidadosamente, las pruebas descritas deben proporcionar la interpretación definitiva en casi todos los casos de síndrome de Cushing [*ver figura 6*]. Sin embargo, es indispensable empezar por comprobar que el paciente tiene hipercortisolismo. A menos que el cortisol libre en orina esté elevado, es probable que el examen diferencial y de localización sea confusa e inútil.

Es conveniente considerar algunos aspectos útiles respecto a la evaluación del eje hipófisis-suprarrenal. Algunas circunstancias pueden alterar el ritmo circadiano de la secreción de ACTH y cortisol, produciendo resistencia a la supresión hipofisaria con 1 mg de dexametasona. La más evidente es el estado tensional agudo, como el provocado por la hospitalización o una intervención quirúrgica; los niveles vespertinos de cortisol después de los primeros días de estancia hospitalaria pueden llegar a estar por encima de 10 µg/dl sin acompañarse de datos clínicos anormales. Una segunda causa de dificultades es la depresión y agitación que pueden simular alteraciones en las pruebas dinámicas compatibles con síndrome de Cushing por exceso de secreción de ACTH hipofisaria. En pacientes con depresión ansiosa se pierde el ritmo circadiano y la capacidad de supresión con dexametasona. Esta situación constituye un problema especial porque el hipercorticismismo a su vez puede causar depresión ansiosa. El diagnóstico diferencial se confirma por el examen clínico para detectar la presencia de signos del síndrome, y cuantificando las cifras de cortisol libre urinario, que es normal en el deprimido. En el paciente deprimido con nivel urinario de cortisol elevado puede ser útil la prueba de CRH.³⁸

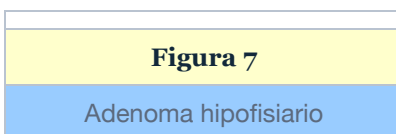
Las dos enfermedades más difíciles de diferenciar del síndrome de Cushing son la obesidad y el alcoholismo; en estas tres afecciones se puede encontrar plenitud facial, debilidad, fatiga y equimosis. En ocasiones los resultados de las pruebas de escrutinio en individuos obesos son anormales, pero las

pruebas dinámicas finalmente permiten distinguir a estos sujetos de los que tienen síndrome de Cushing. En el seudosíndrome de Cushing que ocurre en los alcohólicos, las pruebas iniciales pueden mostrar resistencia a la supresión del cortisol plasmático con la administración de 1 mg de dexametasona y pérdida del ritmo circadiano. Sin embargo, con la abstinencia los valores de cortisol plasmático vuelven a la normalidad y reaparece la capacidad de supresión con dexametasona.³⁹

El hipercortisolismo cíclico o periódico es otra causa de hallazgos de laboratorio confusos e inquietantes en el síndrome de Cushing. Los ciclos pueden variar entre días a meses y pueden persistir durante años. Se requiere de gran cuidado antes de recomendar el tratamiento quirúrgico.⁴⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en adultos con síndrome de Cushing es la cirugía, y en la forma más común del mismo, la enfermedad de Cushing (i.e., exceso de la producción hipofisaria de ACTH), la microadenectomía transesfenoidal es el tratamiento de elección.⁴¹⁻⁴⁵ Si las imágenes de la hipófisis (la IRM es la técnica de mayor sensibilidad) o la prueba del seno petroso identifican un microadenoma [ver figura 7], las cifras de curación son tan altas como del 90 por ciento. Ocurren recurrencias en el 5 al 20 por ciento de los casos.⁴⁶ Se obtienen mejores resultados cuando la silla turca es radiológicamente normal. Cuando hay alteraciones en la silla turca o el adenoma es mayor de 10 mm de diámetro, las oportunidades de curación son claramente menores. Se han observado complicaciones como diabetes insípida transitoria y meningitis, pero son fáciles de tratar.



Cuando la microadenectomía tiene éxito los pacientes muestran niveles plasmáticos de cortisol normales o bajos pronto después de la cirugía; dichos pacientes suelen presentar supresión de la función hipofisaria y suprarrenal y pueden necesitar tratamiento sustitutivo durante periodos tan largos como seis meses después de la cirugía.⁴⁷ Cuando los hallazgos quirúrgicos son poco definidos o cuando los niveles de cortisol no bajan, se puede administrar una inyección de CRH para demostrar la persistencia de células productoras de ACTH. Otras técnicas incluyen tratamiento con partículas pesadas, implante de itrio y radiaciones externas. Todos estos tratamientos son inferiores a la adenomectomía, aunque es importante señalar que, en la mayoría de las instituciones, la radiación externa es el tratamiento de elección en niños.

El entusiasmo actual por el enfoque directo a la hipófisis no debe menospreciar la utilidad ocasional de la adrenalectomía bilateral. En aquellos pacientes con enfermedad grave, complicaciones que ponen en peligro la vida, tumores hipofisarios muy grandes o hiperplasia nodular y en los que el tratamiento hipofisario ha fracasado, la suprarrenalectomía puede ser preferible a una microadenectomía

transesfenoidal.⁴⁸ El tratamiento preoperatorio con metirapone puede modular el hipercortisolismo, incluyendo las alteraciones psicológicas, lo que hace que la cirugía sea más segura. Todos los pacientes manifiestan insuficiencia suprarrenal después de la suprarrenalectomía y un porcentaje importante desarrollan síndrome de Nelson. El autotransplante de tejido suprarrenal se ha utilizado con el fin de evitar la insuficiencia suprarrenal, pero pocas veces se ha logrado implantar una cantidad de tejido suprarrenal que evite la hipofunción y que no ocasione recurrencia del trastorno.

Existen varios tratamientos farmacológicos para el síndrome de Cushing. La aminoglutetimida inhibe la síntesis de cortisol al bloquear la conversión del colesterol a D5- pregnenolona. El mitotane es un agente adrenolítico que inhibe la síntesis de cortisol, y el metirapone reduce la producción de cortisol al inhibir la 11-hidroxilasa. Sin embargo, la toxicidad por la aminoglutetimida y el mitotane es alta; incluso cuando ambos medicamentos se administran en combinación para disminuir su toxicidad individual, los resultados rara vez son satisfactorios. Por lo tanto, la utilidad de los fármacos en el síndrome de Cushing se limita a situaciones especiales, como el control de manifestaciones severas antes de la cirugía, como complemento de la remisión parcial inducida por irradiación hipofisaria, o para aliviar los síntomas en enfermos con carcinoma metastásico inoperable o con producción ectópica de ACTH.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para el carcinoma o el adenoma suprarrenal. Si la extirpación del tumor tiene éxito, se presenta insuficiencia suprarrenal y el paciente necesita tratamiento con corticoesteroides en forma temporal. La recuperación de la función normal hipotalámica, hipofisaria y suprarrenal puede retrasarse por periodos tan prolongados como dos años.⁴⁹

Síndrome de Nelson

Del 10 al 40 por ciento de los pacientes con enfermedad de Cushing (i.e., exceso de ACTH hipofisaria) que son tratados con suprarrenalectomía bilateral desarrollan síndrome de Nelson.⁵⁰ Este síndrome, caracterizado por hiperpigmentación notable y un tumor cromóforo de la hipófisis, puede desarrollarse entre seis meses y 15 años después de la suprarrenalectomía. En algunos casos el crecimiento local agresivo de la tumoración causa oftalmoplejía, defectos visuales y, en ocasiones, infarto hipofisario. Debido a que se desconoce qué características del síndrome de Cushing anteceden al desarrollo del síndrome de Nelson, los pacientes tratados con suprarrenalectomía bilateral deben vigilarse a intervalos regulares. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de hiperpigmentación, agrandamiento de la silla turca y niveles elevados de ACTH.

Las concentraciones de ACTH en plasma después de la adrenalectomía para el síndrome de Cushing tienden a ser mayores a las observadas en la enfermedad espontánea de Addison y con frecuencia aumentan 20 veces lo normal, hasta 300 a 1,000 pg/ml. Es probable, aunque no seguro, que la determinación anual de los niveles de ACTH permitan detectar la enfermedad antes de que se manifieste clínicamente. El tratamiento incluye resección quirúrgica, radioterapia con partículas pesadas, ciproheptadina y bromocriptina. Los informes difieren con respecto a si la irradiación profiláctica de la hipófisis evita el desarrollo del síndrome de Nelson posadrenalectomía.

Uso farmacológico de los glucocorticoides

Para el clínico, los glucocorticoides han sido fármacos de gran valor que a la vez le han ocasionado serios problemas. Aunque su uso en ciertas enfermedades llega a salvar la vida, producen síndrome de Cushing en algunos pacientes y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en todos los enfermos sometidos a tratamiento crónico.⁵¹ Ciertas complicaciones son características del síndrome de Cushing iatrogénico, incluyendo hipertensión intracraneana benigna, glaucoma, cataratas y pancreatitis.⁵¹

Aunque rara vez se ha demostrado que la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal cause la muerte, sigue siendo preocupante en los sujetos tratados con glucocorticoides. Es imposible determinar el tiempo mínimo de tratamiento necesario para que se establezca la supresión de la función endógena; si el tiempo lo permite, puede realizarse la prueba corta con ACTH. Se administra una dosis de 0.25 mg de cosintropin por vía intravenosa y, si el cortisol en plasma a los 30 minutos es mayor de 18 ng/dl, el eje hipotálamo-hipófisis se considera normal. Sin embargo, con frecuencia no hay tiempo para esperar el resultado, por lo que es conveniente administrar suplementos de esteroides a cualquier paciente tratado antes con estos fármacos. La revisión de la historia y la experiencia con la insuficiencia suprarrenal secundaria han sugerido que los suplementos farmacológicos con esteroides son excesivos y que la dosis debe depender de dos aspectos: la dosis recibida por tiempo prolongado y la magnitud de la enfermedad o cirugía. En casos de cirugía menor es adecuado administrar 25 a 50 mg/día de hidrocortisona o su equivalente, para situaciones intermedias 50 a 75 mg/día y para cirugía mayor 100 a 150 mg/día durante uno a tres días.⁵² Esta dosis puede disminuirse en un 50 por ciento cada día, comenzando dos días después de la cirugía si todo va bien.

La recuperación total de la supresión intensa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede tardar hasta dos años después de la suspensión del tratamiento, y no parece existir manera de acelerar este proceso. Durante este periodo los pacientes pueden manifestar síntomas de supresión a pesar de tener niveles basales normales de cortisol, así como de cierta respuesta de la hipófisis ante el estímulo. Para valorar la recuperación, la mejor prueba parece ser la respuesta del cortisol plasmático ante el estímulo con ACTH o a la hipoglucemia inducida por insulina.⁵³ El nivel basal o estimulado mayor de 18 µg/dl indica una respuesta suprarrenal normal. Sin embargo, ninguna prueba es con fiabilidad al 100 por ciento. La prueba de estimulación con ACTH sintética puede en ocasiones ser normal en pacientes que responden en forma subnormal al estrés.⁵⁴

Aldosteronismo primario

El aldosteronismo primario es un síndrome manifestado por hipertensión arterial e hipocalemia que ocurre en el 0.05 a dos por ciento de los pacientes hipertensos⁵⁵. Entre las causas predominan los adenomas unilaterales (en alrededor del 70 por ciento de los casos), la hiperplasia bilateral idiopática (en el 20 a 30 por ciento) y, en raras ocasiones, un carcinoma adrenocortical.⁵⁶⁻⁵⁸ Los pacientes con aldosteronismo primario se encuentran entre la población hipertensa que tiene una concentración

límitrofe de potasio, en el rango de 3.4 a 3.6 mEq/L, o de hipocalemia franca que ocurre en forma espontánea o por el uso de diuréticos leves. En los pacientes que reciben diuréticos éstos deben ser suspendidos durante cuatro semanas y se repletará la deficiencia de potasio. A continuación se administra al paciente una dieta que proporcione por lo menos 100 mEq de sal al día y se miden la aldosterona y la renina en plasma a las 8 A.M. después de que el paciente ha estado recostado toda la noche y de nuevo cuando el paciente ha estado de pie durante cuatro horas. También se mide la concentración de aldosterona en orina de 24 horas. Además de la hipocalemia causada por la carga de sodio, en los pacientes con aldosteronismo primario la concentración plasmática de renina es menor de 1 ng/ml/h, la de aldosterona es mayor de 15 ng/dl y los metabolitos urinarios de la aldosterona están elevados. Después de localiza el tumor o se confirma la hiperplasia por medio de tomografía computada y por medición de aldosterona y cortisol en ambas venas suprarrenales.⁵⁹

La hipertensión y la hipocalemia del síndrome de Conn (adenoma unilateral) suelen responder a la suprarrenalectomía unilateral. Los pacientes con hiperplasia se tratan médicamente. Se ha sugerido que la obtención de una sola relación de actividad plasmática de aldosterona/renina puede usarse como método de escrutinio para el hiperaldosteronismo primario.^{60,61}

La hipertensión e hipocalemia inducidas por la ingestión de orozuz es secundaria al acúmulo de ácido glicirrízico en las células tubulares renales, con la consecuente inhibición de una enzima (la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa) que inactiva los mineralocorticoides.¹⁶ El aldosteronismo remediable por glucocorticoides (ARG) típicamente se manifiesta en la infancia, y existe gran frecuencia de hipertensión severa con eventos cerebrovasculares entre los adultos jóvenes de las familias afectadas. Como en el síndrome de Conn, la hipocalemia es común, pero no es suficientemente frecuente como para ser útil para el escrutinio. El ARG es un trastorno autosómico dominante causado por la formación mutante de un gen quimérico en la zona fasciculada cuyo producto proteico combina las actividades de la 11 β -hidroxilasa y la sintetasa de aldosterona. Este defecto causa exceso de aldosterona que depende de ACTH en lugar de angiotensina. Al suprimir la ACTH los glucocorticoides disminuyen tanto la hipertensión como la hipocalemia. Como en otros trastornos autosómicos dominantes, el escrutinio ha descubierto mucho más individuos afectados de lo que antes se sospechaba.⁶²

Hipofunción de la corteza suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal aguda es un trastorno poco frecuente que suele desarrollarse durante una enfermedad grave. La causa más común es la hemorragia suprarrenal por anticoagulantes, y parece existir una mayor asociación con la trombocitopenia inducida por heparina y con el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.^{63,64} La insuficiencia también puede presentarse en pacientes con sepsis aguda o después de cirugía, infarto del miocardio o embarazo.⁶⁵ Los datos clínicos incluyen náusea, debilidad, hipotensión arterial, colapso y dolor abdominal o en la espalda. Este dolor puede ser el único dato que indica la complicación.⁶⁶⁻⁶⁸

El diagnóstico es sencillo, las pruebas sistemáticas de laboratorio probablemente muestren niveles bajos

de sodio sérico y niveles elevados de potasio y BUN. Sin embargo, la evaluación definitiva requiere cuantificar los niveles de cortisol plasmático antes y 60 minutos después de la administración de 0.25 mg de ACTH sintética (Cortrosyn). Si al diagnóstico se retrasa excesivamente, se deben administrar 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa al paciente seguidos de 10 mg de cortisol por hora hasta que se obtengan los resultados de las pruebas. En situaciones graves la prueba de ACTH debe diferirse y se debe empezar el tratamiento de inmediato, después de haber tomado la muestra para la determinación del cortisol plasmático. La concentración de cortisol menor de 10 µg/dl cuando la muestra se examina en retrospectiva sugiere por lo menos insuficiencia suprarrenal parcial, un valor por arriba de 18 µLg/dl indica una respuesta normal al estrés. La TC y la IRM pueden confirmar el diagnóstico de hemorragia suprarrenal.

ENFERMEDAD DE ADDISON

La insuficiencia suprarrenal crónica, o enfermedad de Addison tiene dos causas principales. En la actualidad las infecciones granulomatosas crónicas, como la tuberculosis o la histoplasmosis, son la causa de una minoría de los casos en los Estados Unidos. La causa más frecuente es un trastorno autoinmune en el que la invasión suprarrenal por linfocitos y células plasmáticas se acompaña de anticuerpos antipararrenales en el plasma. Esta entidad puede aparecer sola o con hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto [*ver adelante*, Síndrome de deficiencia poliendócrina]. La insuficiencia suprarrenal puede ocurrir también como manifestación de trastornos hereditarios caracterizados por la degeneración progresiva de la mielina, ya sea en el cerebro (adrenoleucodistrofia) o en la médula espinal (adrenomielodistrofia).

La insuficiencia suprarrenal puede ser una complicación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).⁶⁹ Las suprarrenales se infiltran con patógenos oportunistas y por sarcoma de Kaposi. Aunque se ha observado disminución de la reserva suprarrenal en varias series de pacientes, la insuficiencia suprarrenal típica, confirmada por pruebas y por la respuesta al tratamiento, se ha visto con poca frecuencia en pacientes con SIDA. El tratamiento de pacientes con SIDA con megestrol, un análogo de progestinas con posible efecto anabólico, suprime en ocasiones el eje hipófisis-suprarrenal y causa hipoadrenalismo.⁷⁰⁻⁷²

La tomografía computada ha permitido aclarar la etiología de la insuficiencia suprarrenal. Las suprarrenales aumentadas de tamaño sugieren adrenalitis tuberculosa activa⁷³ o tumor metastásico, cada uno con importantes implicaciones clínicas. Los pacientes en los que se sospeche tuberculosis activa deben recibir tratamiento definitivo. Ha surgido una consecuencia interesante de esta decisión: el tratamiento con rifampicina puede precipitar insuficiencia suprarrenal en los pacientes con Addison tratados o no tratados.⁷⁴ Este estado de insuficiencia ocurre porque el medicamento induce enzimas hepáticas que metabolizan esteroides y que causan la depuración acelerada de la secreción endógena subnormal o de las cantidades terapéuticas habituales de hormonas suprarrenales. El anestésico etomidato y el antibiótico antimicótico ketoconazol pueden también inducir insuficiencia suprarrenal reversible, pero su efecto es secundario a un deterioro en la biosíntesis de esteroides.^{77,76} Los pacientes

con metástasis en las suprarrenales pueden presentar insuficiencia súbita, por lo que cuando se encuentra crecimiento de estas glándulas en pacientes con enfermedad metastásica conocida debe considerarse la administración profiláctica de remplazo esteroideo.⁷⁷

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica presentan debilidad, anorexia, pérdida de peso, hipotensión e hipovolemia. Un dato útil para el diagnóstico es la presencia de hiperpigmentación sobre los pliegues de las palmas de las manos y otras áreas corporales, en puntos de presión y alrededor de las aréolas y pezones. Excepto por la tendencia a la hipercalcemia, los resultados de los exámenes de laboratorio de rutina no son característicos hasta que ocurre el colapso suprarrenal, caracterizado por hiponatremia, hipercalcemia, hipoglucemia, hemoconcentración y elevación del nitrógeno ureico. Las alteraciones en el nitrógeno ureico y los electrolitos son secundarios en gran parte a la deficiencia de volumen y a la azoemia prerrenal. La única prueba diagnóstica específica es la determinación de los niveles de cortisol plasmático o de los 17-OHS, antes y después de la estimulación con ACTH. La selección de la prueba diagnóstica dependerá de la valoración del estado clínico del paciente.

Si no parece existir insuficiencia suprarrenal y es necesaria alguna prueba para descartar esta posibilidad, la inyección intravenosa de ACTH sintética, en dosis de 0.25 mg, es sensible y específica. Se determina el nivel plasmático de cortisol antes de la inyección y 60 minutos después. La respuesta normal consiste en un aumento de al menos 18 µg/dl o mayor [ver figura 8]. Sin embargo, si el valor basal es mayor de 20 µg/dl, el aumento puede ser mínimo y la función suprarrenal debe considerarse normal.

Figura 8
Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal

En aquellos individuos cuyo cuadro clínico es compatible con insuficiencia suprarrenal (i.e., que tienen hiponatremia o hipotensión), el estudio es un poco diferente. Se realiza una medición matutina de cortisol y ACTH y después, para evitar el colapso suprarrenal, el paciente puede recibir 0.5 mg de dexametasona, y fludrocortisona, 0.1 mg al día, durante la prueba. Se mide el cortisol a los 30 y 60 minutos después de la administración de 0.25 mg de ACTH sintética. La concentración de cortisol en plasma por arriba de 18 µg/dl establece una función suprarrenal normal; sin embargo, si la medición inicial muestra que el cortisol es bajo y sigue bajo con una ACTH por arriba de 100 pg/ml, se establece el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria.⁷⁸ Los enfermos con insuficiencia suprarrenal secundaria a hipopituitarismo pueden diferenciarse de otros sujetos con insuficiencia suprarrenal primaria, o enfermedad de Addison por la presencia de deficiencia de otras hormonas hipofisarias y por un nivel de ACTH, en el límite inferior normal o por debajo del mismo. La insuficiencia suprarrenal secundaria puede confirmarse también administrando metirapone (30 mg/kg por vía oral administrado con los alimentos a media noche). Un nivel en plasma de 11-desoxicortisol por arriba de 7 µg/dl confirma la función normal del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal (HHS). Esa prueba debe hacerse con el pacien

te internado por la posibilidad de inducir insuficiencia suprarrenal. En ocasiones la prueba de metirapone descubre una respuesta subnormal en un paciente con prueba normal de ACTH aguda.⁷⁹ En estos pacientes, en especial en los que tienen menos de seis semanas desde el inicio de la deficiencia suprarrenal, la prueba con ACTH intravenosa puede ser normal porque no ha ocurrido aún atrofia suprarrenal.

En los pacientes con sospecha de crisis suprarrenal no debe permitirse ningún retraso para realizar procedimientos diagnósticos; se toma una muestra de sangre para la determinación del cortisol plasmático y a través de la misma aguja se administra la primera dosis de tratamiento. Es mejor administrar el tratamiento sustitutivo para la insuficiencia suprarrenal aguda con hemisuccinato de hidrocortisona por vía intravenosa, un bolo inicial de 100 mg seguido de 10 mg/hr durante los dos primeros días de la crisis. Para restaurar el volumen circulante es necesario utilizar soluciones mixtas (glucosadas y salinas), expansores del plasma, y en algunos casos sangre total. Debido a que el paciente con enfermedad de Addison suele tener deficiencias considerables de volumen antes de desarrollar la crisis, puede ser necesaria la administración de grandes volúmenes de líquido. Si el estado del individuo mejora puede reducirse la dosis de esteroides de forma gradual, hasta los niveles de mantenimiento, durante tres a cinco días.

El tratamiento sustitutivo para la insuficiencia suprarrenal crónica es de 20 a 25 mg de cortisona al levantarse por la mañana y de 10 a 15 mg por la tarde. Los pacientes también deben recibir fludrocortisona, 0.05 a 0.10 mg por vía oral cada día; los efectos de la dosis deben vigilarse, incluyendo el aumento de peso o la aparición de hipocalcemia. La dosis de esteroides deberá incrementarse a discreción, siempre que cualquier individuo con disfunción suprarrenal crónica se exponga a un estado tensional importante. Para una infección de vías respiratorias superiores o influenza es suficiente con duplicar la dosis diaria de cortisona. Sin embargo, si un paciente con enfermedad de Addison sufre vómito, es aconsejable hospitalizarlo para administrar líquidos por vía intravenosa e hidrocortisona.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA

Los pacientes con hipopituitarismo que incluye deficiencia de ACTH sufren un síndrome semejante a la enfermedad de Addison excepto porque tienen menor grado de deficiencia de volumen. Debido a que el principal mecanismo de control de la aldosterona es la angiotensina, la regulación del volumen y electrolitos está menos afectada en individuos con panhipopituitarismo que en pacientes con enfermedad de Addison. Los enfermos con deficiencia de cortisol de cualquier causa, incluyendo el pahirpopituitarismo, son propensos a la sobrecarga de líquidos y es probable que desarrollen hiponatremia. De manera característica, los niveles de ACTH en plasma están elevados en sujetos con insuficiencia suprarrenal primaria y son normales o no detectables en aquellos con deficiencia de ACTH primaria.

La CRH, actualmente disponible, puede ayudar a diferenciar entre las causas hipotalámicas e hipofisiarias de la insuficiencia suprarrenal secundaria. Si la prueba de intolerancia a la insulina no

estimula la producción de cortisol a la hipoglucemia, existe un hipoadrenalismo secundario. Si en dicho paciente la prueba de CRH causa una rápida liberación de ACTH, se sospecha una probable enfermedad hipotalámica; si la CRH no provoca la liberación de ACTH, se supone que la lesión está en la hipófisis.⁸⁰

SINDROMES POR DEFICIENCIA DE ALDOSTERONA

En ocasiones la deficiencia de aldosterona es la manifestación única o predominante en la insuficiencia suprarrenal. Los defectos aislados en la biosíntesis de aldosterona son extremadamente raros,⁸¹ pero los defectos parciales forman parte del cuadro de hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a la deficiencia de 21-hidroxilasa. Los síntomas atribuibles a la deficiencia de aldosterona algunas veces proporcionan los datos iniciales principales para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal; por ejemplo, puede presentarse hipotensión postural, antes que anorexia, pérdida de peso, astenia e hiperpigmentación.

Dos síndromes por deficiencia aislada de aldosterona merecen mención aparte, el hipoaldosteronismo idiopático y el hipoaldosteronismo hiporreninémico.⁸² El primero es el hipoaldosteronismo idiopático, trastorno muy raro que se presenta como un bloqueo cardíaco secundario a hipercalemia, o como una hipotensión ortostática secundaria a hipovolemia con o sin hiponatremia importante. Sería de esperar que en estos pacientes los niveles plasmáticos y urinarios de aldosterona se encuentren elevados, Junto con un aumento en la actividad de renina plasmática, aunque existen pocos casos publicados con estas características. Para el tratamiento del hipoaldosteronismo idiopático resulta eficaz la fludrocortisona, en dosis de 0.05 a 0.10 mg por día, combinada con la ingestión libre de sal.

El hipoaldosteronismo hiporreninémico es mucho más frecuente que el hipoaldosteronismo idiopático, y en sus formas leves es probable que el diagnóstico pase inadvertido. Los pacientes típicos son mayores de 45 años y padecen insuficiencia renal crónica. El trastorno renal afecta más al tejido tubular e intersticial que a los glomérulos; la diabetes mellitus es una causa frecuente. La característica principal del hipoaldosteronismo hiporreninémico es la hipercalemia crónica, de leve a severa, que en ocasiones se exagera súbitamente por una hiperglucemia. También suele presentarse acidosis metabólica hiperclorémica, con niveles de sodio normales o bajos. La restricción de la ingesta de sodio exagera las manifestaciones clínicas. La alteración fisiopatológica de fondo consiste en una concentración baja de renina en plasma a pesar de existir hipercalemia, contracción del volumen circulante e hiponatremia. Aunque la causa del bajo nivel de renina está poco clara, suele atribuirse a un defecto en el aparato yuxtaglomerular. Sin embargo, se ha demostrado que la deficiencia de prostaglandinas inducida por antiinflamatorios no esteroides (AINE) puede ser una causa reversible del síndrome; en otros casos, el trastorno se agrava por la administración de heparina, bloqueadores de los canales del calcio o por bloqueadores beta adrenérgicos. El tratamiento del hipoaldosteronismo hiporreninémico incluye la corrección de la acidosis, ingestión libre de sodio y administración cuidadosa de fludrocortisona a las dosis necesarias para controlar la elevación de potasio sérico sin provocar insuficiencia cardíaca congestiva. La heparina es un inhibidor potente de la producción de aldosterona con natriuresis consecuente e hiponatremia ocasional. Ocurre hipercalemia en menos del 10 por ciento de los pacientes,

pero que puede ser rápida y severa en los enfermos con insuficiencia renal o diabetes mellitus o en enfermos que toman medicamentos que elevan la concentración de potasio sérico.⁸³

Síndromes de deficiencia poliendócrina

Así como la hiperfunción y, las neoplasias pueden afectar a más de una glándula, de la misma forma puede ocurrir con las deficiencias endócrinas. El término síndrome de deficiencia poliendócrina (o síndromes autoinmunes poliglandulares) se refiere a dos tipos de deficiencia endócrina que se superponen, pero que tienen algunas características distintivas.⁸⁴⁻⁸⁶ El tipo I incluye hipoparatiroidismo, hipoadrenalismo y moniliasis mucocutánea, con anemia perniciosa y hepatitis crónica como manifestaciones ocasionales; el inicio en la niñez es característico. El tipo II, también llamado síndrome de Schmidt, incluye insuficiencia suprarrenal, tiroiditis de Hashimoto y, con menor frecuencia, diabetes mellitus insulino dependiente; la enfermedad se inicia a menudo alrededor de los 30 años de edad. Los siguientes hechos plantean una etiología autoinmune: la infiltración linfocítica de las glándulas, el hallazgo frecuente de anticuerpos antiglandulares y la asociación con trastornos autoinmunes conocidos, como la anemia perniciosa y la alopecia. En algunos pacientes ocurre insuficiencia gonadal primaria prematura. Los pacientes con estos síndromes poliglandulares deben vigilarse estrechamente, ya que pueden desarrollar una segunda o tercera alteración endócrina. Así mismo, dado que los síndromes de deficiencia poliendócrina son trastornos familiares, con patrón de herencia de tipo autosómico recesivo,⁸⁷ es necesario someter a estudio a otros miembros de la familia para descartar la hipofunción endócrina.

Neoplasias suprarrenales e incidentalomas

Una minoría de las neoplasias suprarrenales tienen actividad endócrina.⁸⁸ Tanto los adenomas como los carcinomas pueden producir síndrome de Cushing y síndromes de virilización. Los carcinomas son típicamente ineficaces en su patrón biosintético. Debido a que los carcinomas suprarrenales pueden sintetizar tipos o cantidades inapropiadas de esteroides, los valores de esteroides urinarios pueden proporcionar la clave para el diagnóstico. Por ejemplo, debe sospecharse cáncer suprarrenal en aquellos pacientes con síndrome de Cushing que presentan una concentración desproporcionadamente alta de 17-KS urinarios en relación con los 17-OHS, o en mujeres con datos de virilización que excretan más de 50 mg de 17-KS al día. Aunque la virilización es poco frecuente en los adenomas benignos, se han publicado varios casos que sólo producían testosterona. Estos casos justifican una mención especial,⁸⁹⁻⁹² porque los niveles urinarios de 17-KS no se encontraban elevados, como suele suceder en las neoplasias suprarrenales que producen hirsutismo, y porque dos de los tumores respondieron a la administración de gonadotropina coriónica aumentando su producción de testosterona. En varios aspectos estos tumores, aunque de origen suprarrenal, se comportan como si se derivaran del tejido gonadal. Las neoplasias feminizantes son las tumoraciones suprarrenales menos frecuentes; deben de considerarse en el diagnóstico de varones con signos de feminización, sobre todo si presentan cifras elevadas de 17-KS, así como de estrógenos^{93,94}

El amplio uso de la TC de abdomen ha dado lugar a un nuevo problema: la detección casual de una masa suprarrenal. Si la lesión es un quiste o un mielolipoma, no se requieren más estudios. Si la lesión es compatible con una masa sólida solitaria, se recomienda un procedimiento de escrutinio económico para detectar un tumor productor de hormonas. Algunos autores investigan solo hiperaldosteronismo y feocromocitoma; sin embargo, el autor considera que el estudio debe incluir la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona para el síndrome de Cushing, la determinación de potasio sérico para el aldosteronismo, la medición del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) en plasma o de 17-KS en orina de 24 horas para detectar exceso de andrógenos, y la determinación de ácido vanililmandélico (VMA) en orina de 24 horas para descartar feocromocitoma. La prueba de supresión con dexametasona desenmascara en ocasiones la disfunción en pacientes que no tienen un nivel suprimido de cortisol ni tampoco apariencia cushinoide.⁹⁵⁻⁹⁷ Estos pacientes pueden presentar insuficiencia suprarrenal si se extirpa el adenoma.⁹³ Si se confirma alguna alteración endócrina, está indicada la cirugía. Para las lesiones no funcionantes el tamaño de la lesión es una guía útil.

Las lesiones de menos de 6 cm de diámetro casi siempre son benignas, mientras que las mayores se asocian con tal frecuencia de malignidad que justifica su extirpación.

La aspiración con aguja fina (después de que se ha extirpado el feocromocitoma) puede ser útil. Si se identifica un tumor metastásico puede buscarse el tumor primario. Si se detecta un tumor suprarrenal, aunque la citología no sea concluyente, la combinación de la apariencia más el tamaño de la lesión permitirá una decisión apropiada en relación con la cirugía.⁹⁹⁻¹⁰¹

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un grupo de trastornos caracterizados por deficiencias enzimáticas hereditarias en la biosíntesis del cortisol; estos defectos tienen como consecuencia aumentos en los niveles de corticotropina, que a su vez producen exceso de andrógenos. En el sexo femenino, el hiperandrogenismo produce masculinización de los genitales externos en la etapa fetal y, si éste no es tratado, ocasiona amenorrea primaria, hipoestrinismo e hirsutismo en la pubertad. En más del 90 por ciento de los casos el defecto se encuentra en la enzima 21-hidroxilasa; con menor frecuencia se afectan la 11-hidroxilasa, la 3- β -ol-deshidrogenasa, la 17 hidroxilasa y otras enzimas que participan en la síntesis del cortisol. El tratamiento con cortisol produce supresión en la secreción de ACTH, disminuye de los niveles plasmáticos elevados de los precursores de cortisol y corrige las manifestaciones clínicas.

El gen de la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, junto con un pseudogen relacionado, se localiza en el cromosoma 6 dentro del segmento HLA. Varias mutaciones distintas de estos genes han sido identificadas como causa de la deficiencia enzimática que provoca la HSC.¹⁰² La incidencia en todo el mundo de deficiencia de 21-hidroxilasa es de alrededor de uno por 14,000 nacimientos, pero existe importante heterogeneidad genética y no todas las manifestaciones son fáciles de explicar.

La deficiencia completa de 21-hidroxilasa suele manifestarse en el recién nacido con virilización e hipertrofia de los genitales. Las expresiones más leves de este padecimiento tienen relevancia clínica en la adolescencia y juventud. Los individuos heterocigotos y homocigotos para el defecto (identificados por estudios genéticos del fenotipo HLA) presentan grados variables de hirsutismo y trastornos menstruales. Por lo tanto, algunos pacientes que presentan hirsutismo, oligomenorrea o incluso síndrome de ovarios poliquísticos idiopáticos manifiestan exceso de andrógenos suprarrenales secundario a defectos parciales en la biosíntesis del cortisol. En los casos en que no hay una virilización congénita el síndrome se denomina hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía (HSCAT). El método diagnóstico inicial más simple consiste en determinar la 17-OH progesterona (17-OHP) antes de las 9:00 A.M. durante la fase folicular del ciclo menstrual. Si el nivel de este precursor del colesterol es de 200 ng/dl o menor, el diagnóstico se excluye. Si es de 500 ng/dl o mayor se establece el diagnóstico. Los pacientes con niveles entre estos rangos deben recibir 0.25 mg de ACTH sintética por vía intravenosa y medirse la 17-OHP a los 60 minutos. Los individuos afectados tienen concentraciones de 17-OHP mayores de 1,500 ng/dl. Los pacientes con valores entre 1,000 y 1,500 ng/dl pueden ser heterocigotos.¹⁰³ Existe importante desacuerdo sobre la frecuencia de esta alteración y sobre la prueba adecuada para demostrar las expresiones leves de la enfermedad.¹⁰⁴

Una consecuencia práctica de un resultado positivo es que la supresión parcial del eje hipófisis-suprarrenal, como la inducida por la administración de 5 mg de prednisona en el momento de acostarse, puede mejorar la irregularidad menstrual y disminuir el hirsutismo. Las deficiencias parciales de la 11-hidroxilación y de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa también han sido identificadas como posibles variantes de HSCAT que producen hirsutismo. La supresión con prednisona, como se describió antes, es adecuada para tratar a los pacientes con estas deficiencias. Para los enfermos con hirsutismo aislado es útil administrar el antagonista androgénico espironolactona.

Hirsutismo

Uno de los motivos más frecuentes de consulta endocrinológica es el exceso de vello corporal en las mujeres. Tres aspectos son de utilidad para decidir el tipo de evaluación que debe realizarse [ver tabla 1]: ¿Cuándo comenzó el exceso en el crecimiento de vello? ¿Existe un patrón semejante en otros familiares? ¿Las menstruaciones son regulares o irregulares?

Tabla 1 Características clínicas de los diferentes tipos de hirsutismo

<i>Tipo de Hirsutismo</i>	<i>Momento de inicio</i>	<i>Incidencia familiar</i>	<i>Ciclo menstrual</i>
Hirsutismo familiar	Pubertad	Sí	Regular
Hirsutismo idiopático	Pubertad	No	Regular
Hirsutismo asociado con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	Pubertad	Sí o no	Oligomenorrea o menstruaciones irregulares, en ocasiones las menstruaciones son normales
Hirsutismo asociado con síndrome de ovarios poliquísticos	Pubertad	No	Irregular desde el principio
Hirsutismo virilizante	Edad adulta	No	Antes regular, pero ahora irregulares o ausentes

El hirsutismo familiar que comienza en la pubertad y se acompaña de periodos regulares es un trastorno sin gran importancia, y la mayoría de las pacientes solo necesitan tranquilizarse al respecto. Se requiere poca investigación endócrina, pero puede intentarse el tratamiento cosmético y la administración de espironolactona.

El hirsutismo que es desproporcionado a los antecedentes étnicos de la paciente y que se acompaña de menstruaciones normales se denomina idiopático. Aunque no suele ser necesario realizar estudios endócrinos, una investigación simple puede incluir la medición de la testosterona total y libre, y de la DHEAS. Si las concentraciones de testosterona y de DHEAS son normales, la paciente puede ser tranquilizada respecto a que el trastorno es benigno.

En ocasiones las pacientes con hirsutismo y menstruaciones normales tienen HSCAT. El inicio del hirsutismo en la pubertad con menstruaciones irregulares debe hacer pensar en síndrome de ovarios poliquísticos. El hiperandrogenismo ovárico es la alteración subyacente más común, que se refleja con frecuencia, aunque no en forma invariable, por elevación en la concentración de testosterona. Debido a que la HSCAT puede causar síndrome de ovarios poliquísticos, debe considerarse la medición de la 17-OHP, en especial en una paciente que desea ser fértil.

Las pacientes con hirsutismo idiopático y sin alteraciones menstruales buscan reducir el crecimiento del pelo. Con frecuencia todo lo que se necesita son enfoques cosméticos, como el uso de ceras, depiladores o electrólisis. Las opciones endócrinas incluyen el uso de anticonceptivos orales, que tienen múltiples efectos, incluyendo la reducción de las concentraciones de testosterona libre en sangre y el antagonismo

androgénico en el tejido blanco. El mejor tipo de anticonceptivo oral para usarse para disminuir el crecimiento del pelo es el que contenga un componente progestágeno no androgénico, como el Demulen. La administración del antagonista de la aldosterona, la espironolactona, es útil tanto sola como aunada a un anticonceptivo oral. Con frecuencia se requieren dosis de 100 a 150 mg por día. En los pacientes con diabetes mellitus o deterioro renal este medicamento puede inducir con rapidez hipercalcemia severa, y debe evitarse. Por último, se ha usado el inhibidor de la Salfa-reductasa, el finasteride, con algunos resultados promisorios.^{105,106} Sin embargo, su uso aún no está autorizado en los Estados Unidos.

El hirsutismo de reciente aparición en una mujer adulta, en especial cuando se asocia con amenorrea, requiere una investigación completa para descartar un tumor suprarrenal u ovárico. Si existen signos de síndrome de Cushing deberá seguirse el protocolo diagnóstico ya mencionado. En estos casos debe medirse la DHEAS para detectar el exceso de andrógenos suprarrenales. Por otro lado, si existe virilización pura, debe medirse la testosterona en plasma y las concentraciones de DHEAS. Si la concentración de testosterona es de 1.5 ng/ml o mayor, deben obtenerse imágenes tanto de los ovarios como de las suprarrenales. Si está elevada la concentración de DHEAS debe considerarse la supresión suprarrenal con dexametasona y realizar una TC de estas glándulas.^{107,108}

La médula suprarrenal

FISIOLOGIA

La médula suprarrenal se compone de tejido cromafín de origen neuroectodérmico. Es la fuente principal de epinefrina en el organismo, sintetizada a partir de la tirosina a través de un compuesto intermediario, la dopamina. La enzima dopamina b-hidroxilasa cataliza la hidroxilación de la dopamina a norepinefrina (que se sintetiza en menor proporción en la médula suprarrenal), y ésta a su vez es metilada para formar epinefrina por medio de la enzima catecolamina N-metiltransferasa. Esta enzima es estimulada por el cortisol que llega a la médula directamente de la corteza suprarrenal. De esta manera la función cortical regula la función de la médula suprarrenal.

La epinefrina tiene numerosos efectos sobre el metabolismo intermedio, incluyendo la estimulación de la glucogenólisis hepática, la inhibición del agluconeogénesis hepática y la inhibición de la liberación de insulina; también estimula la liberación de ácidos grasos libres por medio de la lipólisis de triglicéridos en el tejido adiposo. La epinefrina tiene los siguientes efectos sobre el sistema cardiovascular: inotropismo cardíaco positivo, produce una respuesta vasopresora y ejerce un efecto combinado de vasoconstricción y vasodilatación en diferentes lechos vasculares. Resulta paradójico que la epinefrina constituya uno de los principales reguladores metabólicos, pero que no sea necesario sustituirla en los pacientes con suprarrenalectomía o enfermedad de Addison.^{109,110}

FEOCROMOCITOMA

La única enfermedad importante relacionada con la médula suprarrenal es el feocromocitoma, tumor

muy vascularizado y con gran capacidad secretora.¹¹¹⁻¹¹³ Se considera que la hipertensión arterial intermitente es su característica principal, pero cerca del 15 por ciento de los pacientes presentan hipertensión sostenida, el 45 por ciento cursan con hipertensión paroxística y el 40 por ciento con hipertensión sostenida más paroximos. Los síntomas relacionados que deben llamar la atención hacia el diagnóstico son: diaforesis, cefalea, cuadros de palpitaciones, hipermetabolismo, alteraciones mentales incluyendo psicosis e insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a miocarditis o a necrosis miocárdica focal.¹¹⁴ La hipotensión ortostática es un hallazgo frecuente en el examen físico; en parte se debe a la disminución del volumen circulante. Muchas enfermedades poco frecuentes se pueden relacionar con el feocromocitoma; el carcinoma medular de tiroides es el más común y es importante diagnosticarlo pues es curable. Una discusión amplia sobre el diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma aparece en la Sección I, Subsección VII.

Reconocimientos

Figura 1 Albert Miller.

Figura 2 Alan D. Iselin.

Bibliografía

1. Orth DN, Kovaks WJ, DeBold CR: The adrenal cortex. William's Textbook of Endocrinology, 8th ed. Wilson JD, Foster DW, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1992, p 489
2. Meikle AW, Daynes RA, Araneo BA: Adrenal androgen secretion and biologic effects. Endocrinol Metab Clin North Am 20:381, 1991 [PMID 1831756]
3. Quinn SJ, Williams GH: Regulation of aldosterone secretion. Ann Rev Physiol 50:409, 1988
4. Orth DN: Corticotropin-releasing hormone in humans. Endocr Rev 13:164, 1992
5. Watabe T, Tanaka K, Kumagai M, et al: Role of endogenous arginine vasopressin in potentiating corticotropin-releasing hormone-stimulated corticotropin secretion in man. J Clin Endocrinol Metab 66:1132, 1988 [PMID 2836468]

6. Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, et al: Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. *J Clin Invest* 81:766, 1988 [PMID 2830315]
7. Iranmanesh A, Lizarralde G, Short D, et al: Intensive venous sampling paradigms disclose high frequency adrenocorticotropin release episodes in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1276, 1990
8. Dallman MF, Akana SF, Levin N, et al: Corticosteroids and the control of function in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Ann NY Acad Sci* 746: 22, 1994 [PMID 7825879]
9. Findling JW, Engeland WC, Raff H: The use of immunoradiometric assay for the measurement of ACTH in human plasma. *Trends in Endocrinol Metab* 1:283, 1990
10. Kaye TB, Crapo L: The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 112:434, 1990
11. Kannan CR: Diseases of the adrenal cortex. *DM* 34:613, 1988
12. Sheeler LR: Cushing's syndrome. *Cleve Clin J Med* 55:329, 1988
13. Biller BMK, Alexander JM, Zervas NT, et al: Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1303, 1992
14. Odell WD: Ectopic ACTH secretion: a misnomer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:371, 1991
15. Ulick S, Wang JZ, Blumenfeld JD, et al: Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 74:963, 1992 [PMID 1569172]
16. Williams GH: Guardian of the gate: receptors, enzymes, and mineralocorticoid function (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 74:961, 1992

17. Belsky JL, Cuellar B, Swanson LW, et al: Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 60:496, 1985 [PMID 2982899]
18. King DR, Lack EE: Adrenal cortical carcinoma: a clinical and pathologic study of 49 cases. *Cancer* 44:239, 1979 [PMID 455249]
19. Malchoff CD, MacGillivray D, Malchoff DM: Adrenocorticotrophic hormone-independent adrenal hyperplasia. *Endocrinologist* 6:79, 1996
20. Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, et al: Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 318:966, 1988 [PMID 2832758]
21. Young WF Jr, Carney JA, Musa BU, et al: Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: reinvestigation 50 years later. *N Engl J Med* 321:1659, 1989
22. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, et al: Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med* 327:981, 1992 [PMID 1325609]
23. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, et al: Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion-a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 327:974, 1992
24. Bertagna X: New causes of Cushing's syndrome (editorial). *N Engl J Med* 327: 1024, 1992
25. Kreisberg R: Half a loaf. *N Engl J Med* 330:1295, 1994
26. Findling JW: Clinical application of a new immunoradiometric assay for ACTH. *Endocrinologist* 2:360, 1992
27. Snow K: Biochemical evaluation of adrenal dysfunction: the laboratory perspective. *Mayo Clin Proc* 67:1055, 1992

28. Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB Jr, et al: Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 116:211, 1992 [PMID 1728204]
29. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, et al: A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 78:418, 1994 [PMID 8106630]
30. Zarate A, Kovaks K, Flores M, et al: ACTH and CRF-producing bronchial carcinoid associated with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 24:523, 1986
31. Grossman AB, Howlett TA, Perry L, et al: CRF in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: a comparison with the dexamethasone suppression test. *Clin Endocrinol* 29:167, 1988
32. Nieman LK, Cutler GB Jr, Oldfield EH, et al: The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 69:165, 1989 [PMID 2543689]
33. Schulte HM, Allolio B, Günther TK, et al: Bilateral and simultaneous sinus petrosus inferior catheterization in patients with Cushing's syndrome: plasma-immunoreactive-ACTH-concentrations before and after administration of CRF. *Horm Metab Res (suppl)* 16:66, 1987
34. Loriaux DL, Nieman L: Corticotropin-releasing hormone testing in pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:363, 1991 [PMID 1652435]
35. Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, et al: Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. *Am J Med* 84:760, 1988 [PMID 2840823]
36. Lamberts SWJ, Reubi J-C: A role of (labeled) somatostatin analogs in the differential diagnosis and treatment of Cushing's syndrome (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 78:17, 1994

37. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al: Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹ and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 20:716, 1993
38. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al: Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. N Engl J Med 314:1329, 1986 [PMID 3010108]
39. Groote Veldman R, Meinders AE: On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Endocr Rev 17:262, 1996 [PMID 8771359]
40. Shapiro MS, Shenkman L: Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. Q J Med 288:351, 1991
41. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, et al: Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. J Clin Endocrinol Metab 66:1056, 1988 [PMID 3360898]
42. Melby JC: Therapy of Cushing disease: a consensus for pituitary microsurgery. Ann Intern Med 109:445, 1988
43. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. Ann Intern Med 109:487, 1988 [PMID 2843068]
44. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, et al: Surgical treatment of Cushing's disease. J Neurosurg 66:204, 1987 [PMID 3806203]
45. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW: Transsphenoidal selective adenomectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease: considerations concerning preoperative medical treatment and the long-term follow-up (editorial). J Clin Endocrinol Metab 80:3111, 1995
46. Tahir AH, Sheeler LR: Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. Arch Intern Med 152:977, 1992 [PMID 1580725]

47. Avgerinos PC, Nieman LK, Oldfield EH, et al: The effect of pulsatile human corticotropin-releasing hormone administration on the adrenal insufficiency that follows cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 68:912, 1989 [PMID 2541160]
48. Sarkar R, Thompson NW, McLeod MK: The role of adrenalectomy in Cushing's syndrome. *Surgery* 108:1079, 1990 [PMID 2247833]
49. Doherty GM, Nieman LK, Cutler GB Jr, et al: Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 108:1085, 1990 [PMID 2247834]
50. Grua JR, Nelson DH: ACTH-producing pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:319, 1991
51. Axelrod L: Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore)* 55:39, 1976
52. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, et al: Perioperative glucocorticoid coverage: a reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 219:416, 1994 [PMID 8161268]
53. May ME, Carey RM: Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med* 79:679, 1985
54. Streeten DHP, Anderson GH Jr, Bonaventura MM: The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab* 81:285, 1996
55. Gittler RD, Fajans SS: Primary aldosteronism (Conn's syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 80:3438, 1995
56. White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 331:250, 1994
57. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlusser Y, et al: Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 121:877, 1994 [PMID 7978702]
58. Bravo EL: Primary aldosteronism: issues of diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:271, 1994

59. Litchfield WR, Dluhy RG: Primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:593, 1995
60. Melby JC: Diagnosis of hyperaldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:247, 1991
61. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, et al: Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 73:952, 1991 [PMID 1939533]
62. Dluhy RG, Lifton RP: Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:285, 1994
63. McCroskey RD, Phillips A, Mott F, et al: Antiphospholipid antibodies and adrenal hemorrhage. *Am J Hematol* 36:60, 1991 [PMID 1984684]
64. Asherson RA, Hughes GR: Hypoadrenalism, Addison's disease and antiphospholipid antibodies (editorial). *J Rheumatol* 18:1, 1991 [PMID 2023176]
65. Claussen MS, Landercasper J, Cogbill TH: Acute adrenal insufficiency presenting as shock after trauma and surgery: three cases and review of the literature. *J Trauma* 32:94, 1992 [PMID 1732582]
66. Rao RH, Vagnucci AH, Amico JA: Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment. *Ann Intern Med* 110:227, 1989 [PMID 2643380]
67. Fitzpatrick PM, Swensen SJ: Report of an unusual case of postoperative adrenal hemorrhage in a young man. *Am J Med* 86:487, 1989 [PMID 2929638]
68. Szalados JE, Vukmir RB: Acute adrenal insufficiency resulting from adrenal hemorrhage as indicated by post-operative hypotension. *Intensive Care Med* 20:216, 1994 [PMID 8014290]
69. Grinspoon SK, Bilezikian JP: HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med* 327:1360, 1992 [PMID 1406838]
70. Leinung MC, Liporace R, Miller CH: Induction of adrenal suppression by megestrol acetate in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 122:843, 1995 [PMID 7741369]
71. Loprinzi CL: Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis. *Mayo Clin Proc* 67:1160, 1992
72. Oster MH, Enders SR, Samuels SJ, et al: Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 121:400, 1994 [PMID 8053613]
73. Vita JA, Silverberg SJ, Golland RS, et al: Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med* 78:461, 1985 [PMID 3976705]

74. Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG: Rifampicin-induced adrenal crisis in addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 59:1204, 1984 [PMID 6490796]
75. Wagner RL, White PF, Kan PB, et al: Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 310:1415, 1984 [PMID 6325910]
76. Tucker WS Jr, Snell BB, Island DP, et al: Reversible adrenal insufficiency induced by ketoconazole. *JAMA* 253:2413, 1985 [PMID 3981770]
77. Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, et al: Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. *Cancer* 54:552, 1984 [PMID 6733685]
78. Grinspoon SK, Biller BMK: Clinical Review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 79:923, 1994 [PMID 7962298]
79. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, et al: The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol* 40:603, 1994
80. Hermus ARMM, Pieters GFFM, Pesman GJ, et al: CRH as a diagnostic and heuristic tool in hypothalamic-pituitary diseases. *Horm Metab Res (suppl)* 16:68, 1987
81. Ulick S, Wang JZ, Morton DH: The biochemical phenotypes of two inborn errors in the biosynthesis of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1415, 1992
82. Jagger PI: Hypoaldosteronism. *Endocrinologist* 5:23, 1995
83. Oster JR, Singer I, Fishman LM: Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 98:575, 1995 [PMID 7778574]
84. Leshin M: Southwestern Internal Medicine Conference: polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med Sci* 290:77, 1985
85. Trence DL, Morley JE, Handwerger BS: Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 77:107, 1984
86. Loriaux DL: The polyendocrine deficiency syndromes (editorial). *N Engl J Med* 312:1568, 1985
87. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, et al: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 322:1829, 1990 [PMID 2348835]

88. Werk EE Jr, Sholiton LJ, Kalejs L: Testosterone-secreting adrenal adenoma under gonadotropin control. *N Engl J Med* 289:767, 1973 [PMID 4728749]
89. Nakano M: Adrenal cortical carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 38:163, 1988
90. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, et al: A gonadotropin-responsive adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 38:126, 1974 [PMID 4358642]
91. Larson BA, Vanderlaan WP, Judd HL, et al: A testosterone-producing adrenal cortical adenoma in an elderly woman. *J Clin Endocrinol Metab* 42:882, 1976 [PMID 1270580]
92. Schteingart DE, Woodbury MC, Tsao HS, et al: Virilizing syndrome associated with an adrenal cortical adenoma secreting predominantly testosterone. *Am J Med* 67:140, 1979 [PMID 223440]
93. Gabrilove JL, Sharma DC, Wotiz HH, et al: Feminizing adrenocortical tumors in the male: a review of 52 cases including a case report. *Medicine (Baltimore)* 44:37, 1965
94. Desai MB, Kapadia SN: Feminizing adrenocortical tumors in male patients: adenoma versus carcinoma. *J Urol* 139:101, 1988 [PMID 3336072]
95. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al: Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 75:826, 1992
96. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al: Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 110:1014, 1991 [PMID 1745970]
97. Rosen HN, Swartz SL: Subtle glucocorticoid excess in patients with adrenal incidentaloma. *Am J Med* 92:213, 1992 [PMID 1543208]
98. Bernini G, Sgro M, Molea N, et al: A documented clinical case of pre-Cushing's syndrome. *Endocrinologist* 5:377, 1995
99. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al: Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab* 79:1532, 1994
100. Cook DM, Loriaux DL: The incidental adrenal mass. *Endocrinologist* 6:4, 1996
101. Staren ED, Prinz RA: Selection of patients with adrenal incidentalomas for operation. *Surg Clin North Am* 75:499, 1995 [PMID 7747255]

102. White PC, New MI: Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 74:6, 1992 [PMID 1727830]
103. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D: Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 78:810, 1994 [PMID 8157702]
104. Rittmaster RS: Hyperandrogenism-what is normal? (editorial). *N Engl J Med* 327:194, 1992
105. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Parrini D, et al: Effects of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 79:831, 1994 [PMID 8077369]
106. Moghetti P, Castello R, Magnani CM, et al: Clinical and hormonal effects of the 5 α -reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1115, 1994
107. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al: Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 331:968, 1994 [PMID 8084355]
108. McKenna TJ: Screening for sinister causes of hirsutism (editorial). *N Engl J Med* 331:1015, 1994
109. Wortsman J, Frank S, Cryer PE: Adrenomedullary response to maximal stress in humans. *Am J Med* 77:779, 1984 [PMID 6496531]
110. The function of adrenaline (editorial). *Lancet* 1:561, 1985
111. Daly PA, Landsberg L: Pheochromocytoma: diagnosis and management. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 6:143, 1992
112. Golub MS, Tuck ML: Diagnostic and therapeutic strategies in pheochromocytoma. *Endocrinologist* 2:101, 1992
113. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 147:1, 1992
114. Havlik RJ, Cahow CE, Kinder BE: Advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Arch Surg* 123:626, 1988 [PMID 3282495]

Figuras

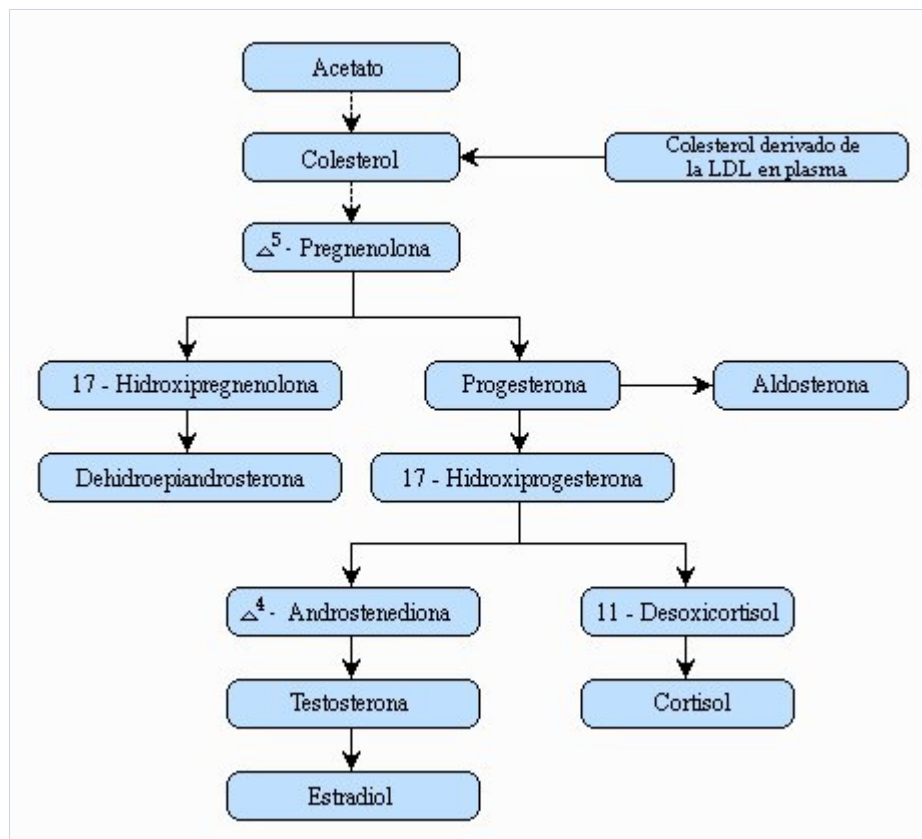


Figura 1 Biosíntesis de las hormonas suprarrenales La biosíntesis de todas las hormonas de la corteza suprarrenal se inicia a partir de acetato o colesterol, de los cuales se forma un precursor hormonal común, [Lambda] 5 -pregnenolona. La vía hacia la aldosterona, derivada de la progesterona, ocurre sólo en la capa glomerular. La síntesis de cortisol y esteroides sexuales se lleva a cabo en la zona reticular y fascicular. La testosterona y el estradiol se forman sólo en pequeñas cantidades en la suprarrenal, pero pueden producirse en cualquier parte del organismo a partir de andrógenos débiles formados en la suprarrenal.

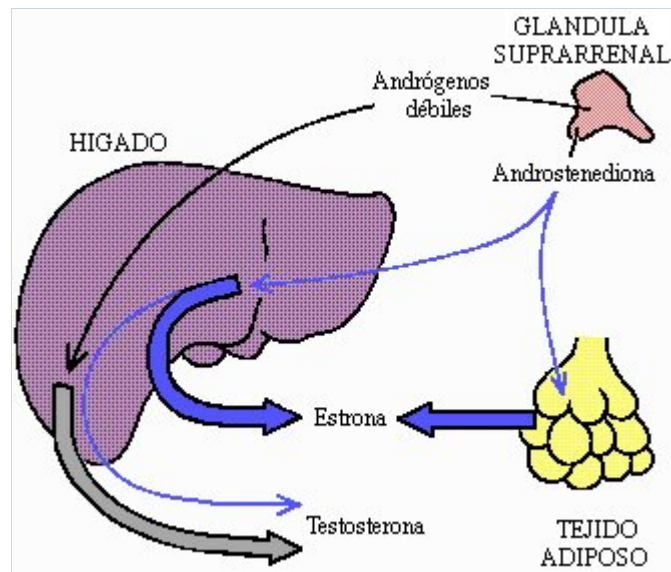


Figura 2 Síntesis de andrógenos Los andrógenos débiles producidos por las suprarrenales sirven como precursores para la formación de andrógenos potentes como la testosterona en el hígado. En el hombre, esta vía es una fuente insignificante de testosterona; en la mujer contribuye poco al estado androgénico. El andrógeno suprarrenal androstenediona es convertido por el hígado y el tejido adiposo al estrógeno estrona. Este proceso puede ser una fuente importante de estrógenos después de la menopausia; la hiperactividad de esta vía metabólica puede ser importante en la patogenia del cáncer en tejidos sensibles a estrógenos.

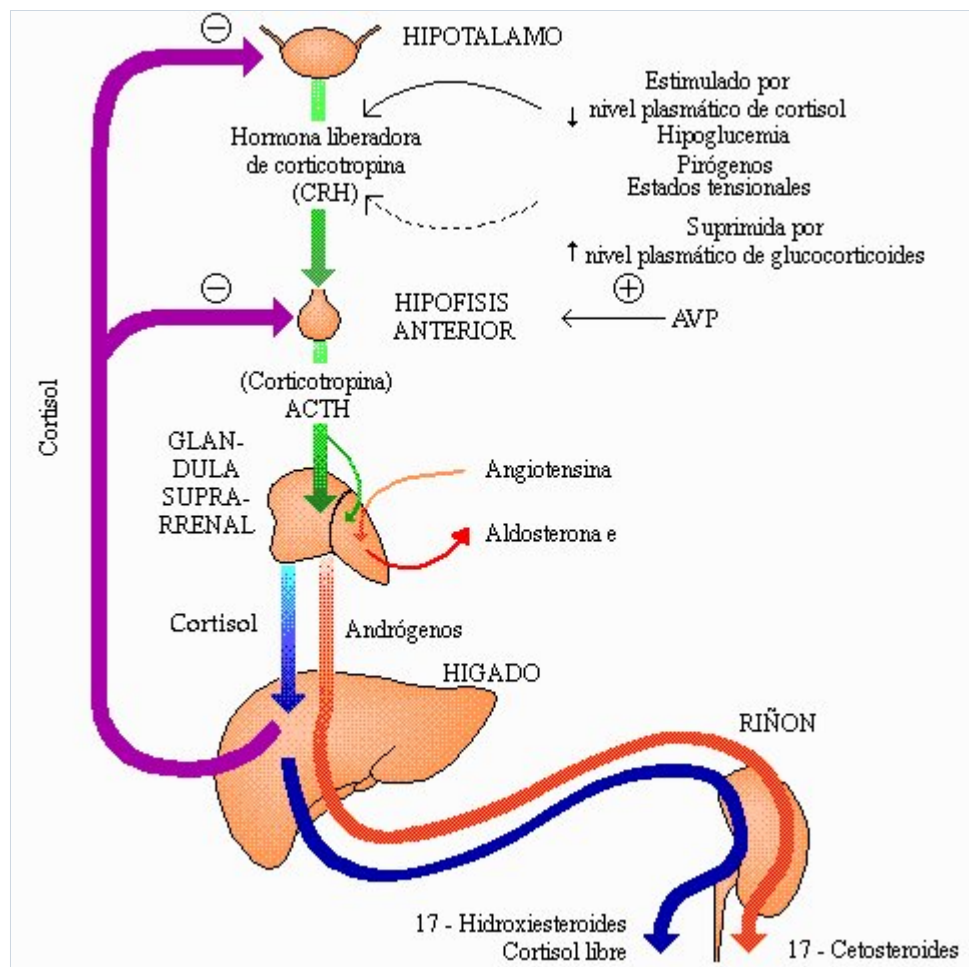


Figura 3 Control de la función suprarrenal La función de las glándulas suprarrenales está controlada por dos hormonas tróficas: la ACTH para la síntesis de cortisol y andrógenos, y la angiotensina para la síntesis de aldosterona. El péptido hipotalámico denominado hormona liberadora de corticotropina controla la secreción de ACTH. La arginina vasopresina (AVP) contribuye también a la estimulación de la liberación de ACTH. El cortisol ejerce una retroalimentación negativa sobre la ACTH en la hipófisis anterior y en el hipotálamo. Los 17-hidroxiesteroides, el cortisol libre y los 17-cetosteroides se excretan en la orina.

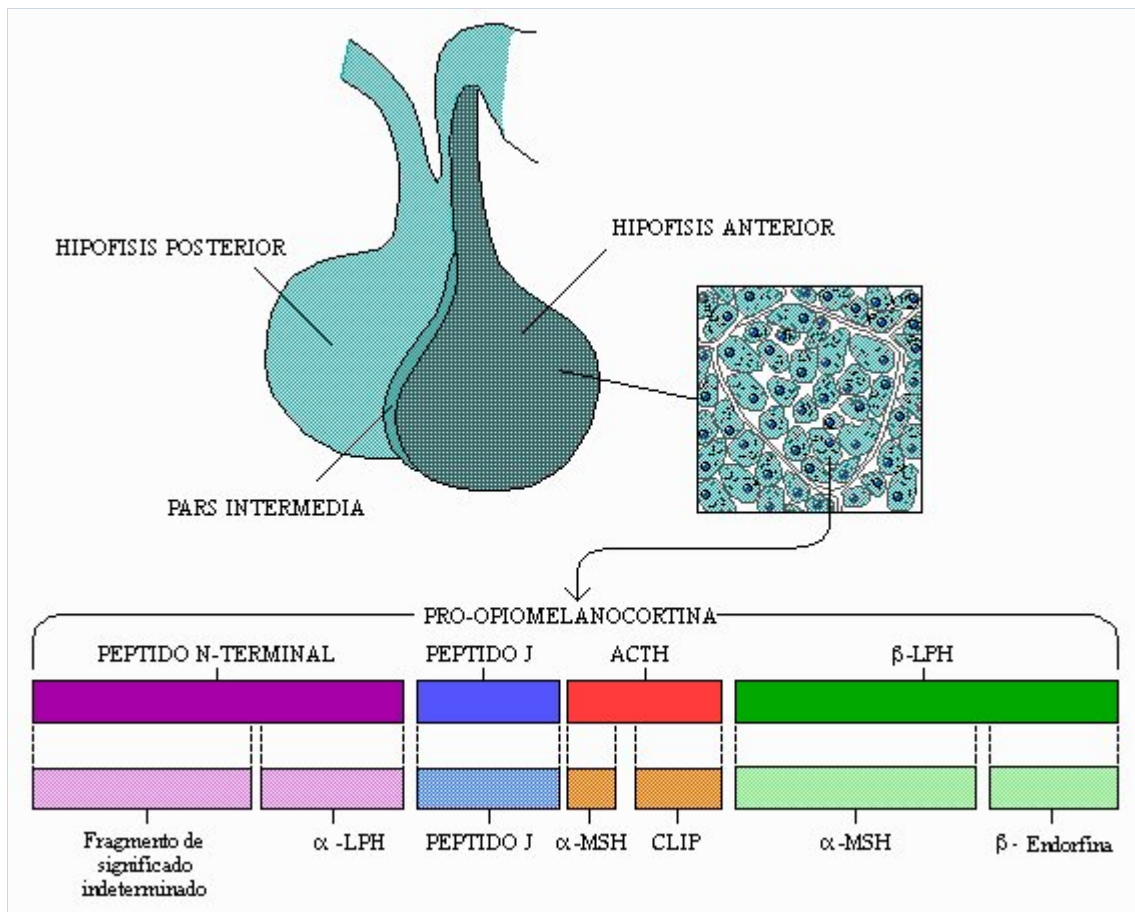


Figura 4 Síntesis de ACTH La ACTH se sintetiza en la hipófisis anterior como parte de una molécula precursora más grande, la pro-opiomelanocortina (241 residuos en el humano), que también contiene la secuencia de aminoácidos de la β -LPH (β -lipotropina) y otras hormonas. Se ha clonado ya el ADN complementario al ARNm humano de la molécula precursora de ACTH- β -LPH, y se ha determinado su secuencia de nucleótidos. La ACTH sintetizada a partir de este ARNm contiene la secuencia de aminoácidos para los péptidos alfa-MSH (hormona estimulante de los melanocitos-alfa) y CLIP (péptido del lóbulo intermedio con actividad semejante a la corticotropina, por sus siglas en inglés, n. del t.). De la misma manera, la molécula de β -LPH contiene las secuencias para la gama-LPH y β -endorfina. Se considera que los diversos componentes peptídicos son liberados de la ACTH y β -LPH por división proteolítica en los sitios donde se encuentran los residuos de los aminoácidos básicos.

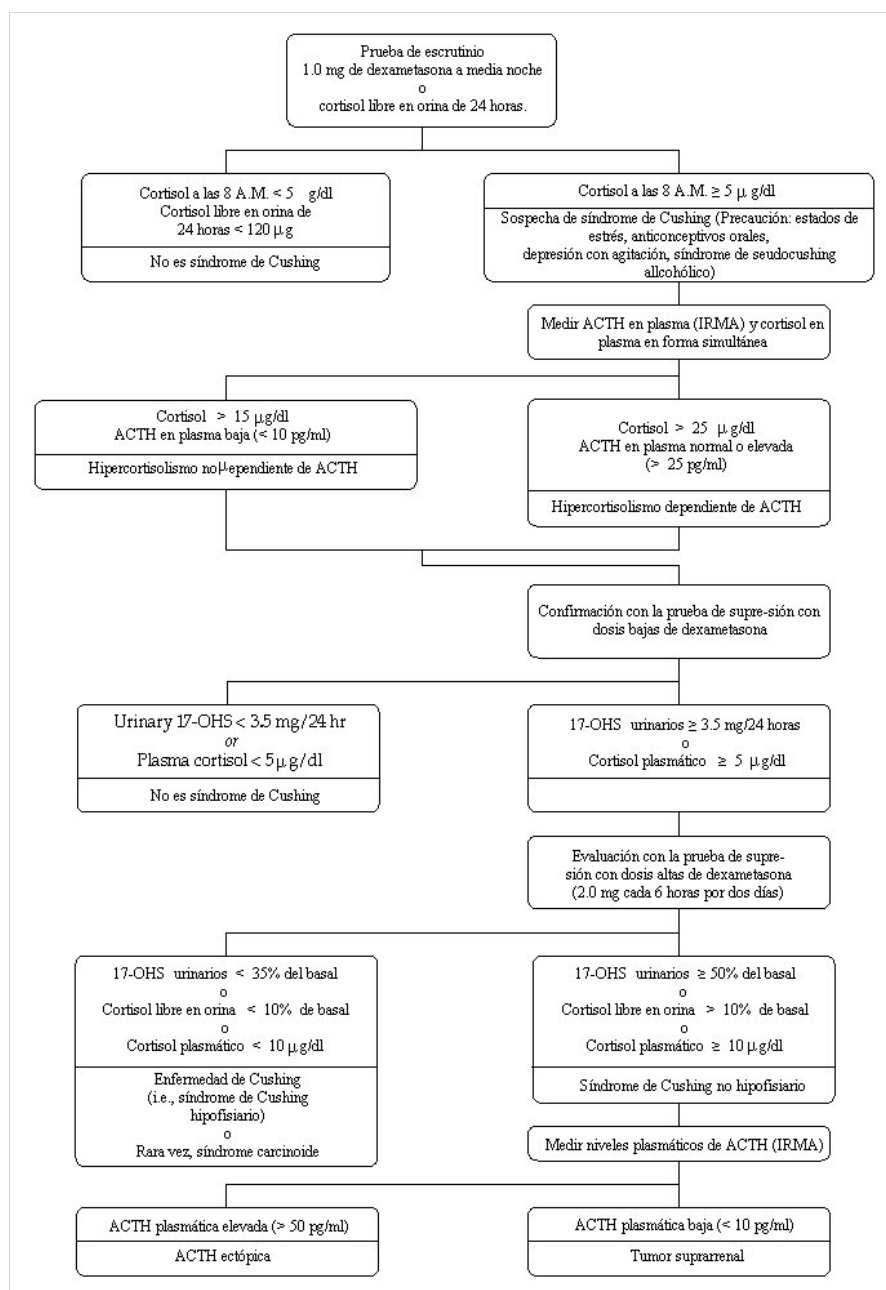


Figura 5 Enfoque diagnóstico del síndrome de Cushing Este algoritmo muestra el enfoque diagnóstico del síndrome de Cushing.

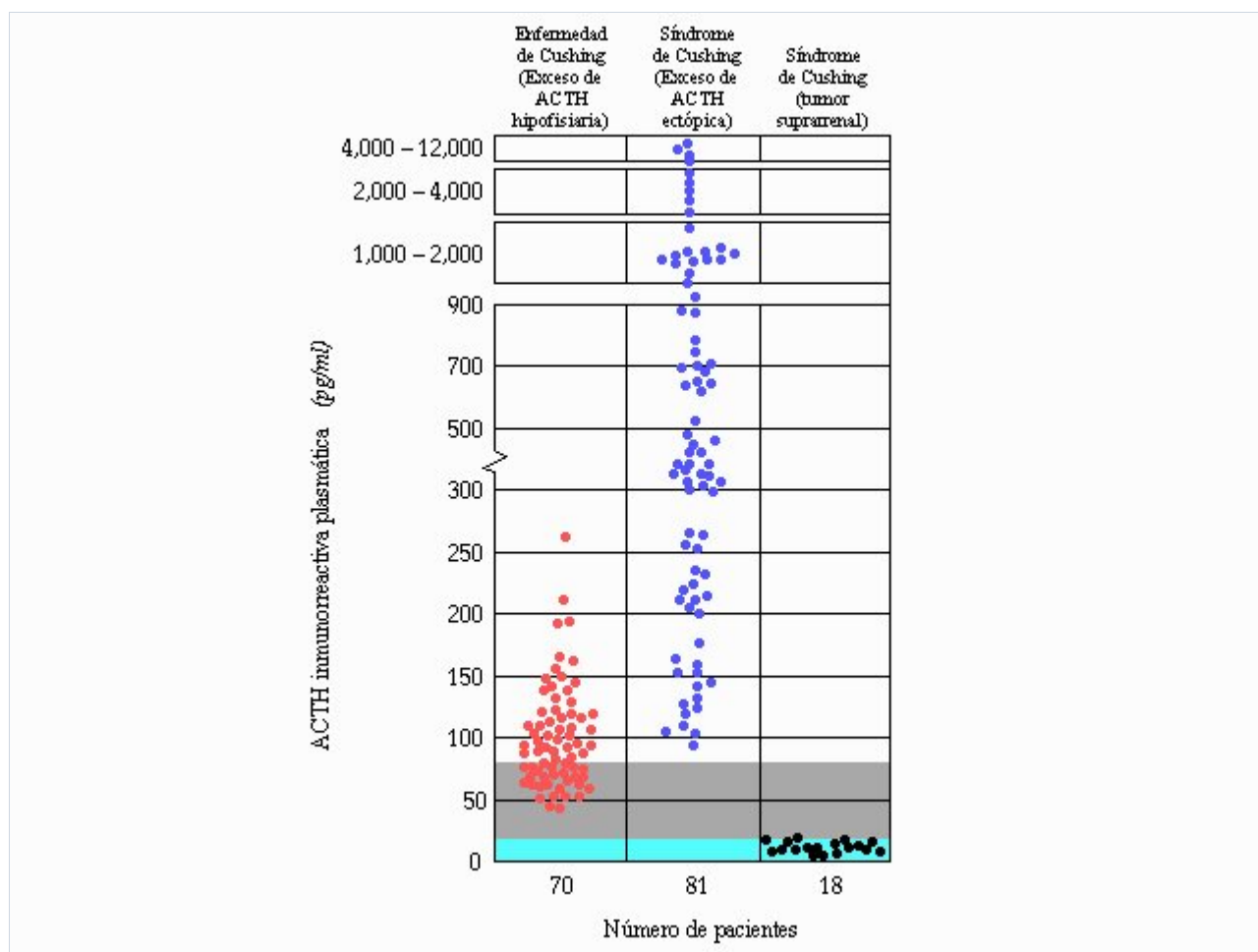


Figura 6 Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. La determinación de los niveles plasmáticos de ACTH puede ayudar a distinguir entre el exceso de ACTH de origen ectópico o hipofisario como causa del síndrome de Cushing. Los valores de ACTH en el límite normal superior (el área sombreada de gris es el límite normal) o elevado, como los de los 70 pacientes en la columna de la izquierda, son característicos de enfermedad de Cushing (síndrome de Cushing por lesión hipofisaria). Un valor normal alto (50 a 80 pg/ml) no confirma por sí solo el diagnóstico de exceso de ACTH. Sin embargo, la combinación de cortisol elevado y cifras de ACTH altas o normales indican que esta última es la causa de la producción excesiva de esteroides. Los valores de ACTH mayores de 250 pg/ml son muy sugestivos de que la secreción de esta hormona es de origen ectópico; 53 a 81 pacientes con secreción ectópica de ACTH tuvieron niveles de ACTH superiores a 250 pg/ml (cuadro del centro). Los niveles de ACTH en 18 individuos con tumores suprarrenales (cuadro derecho) están suprimidos. Las determinaciones plasmáticas de ACTH no son sensibles en los límites bajos. La prueba inmunorradiométrica de anticuerpo doble (IRMA) es mucho más sensible.

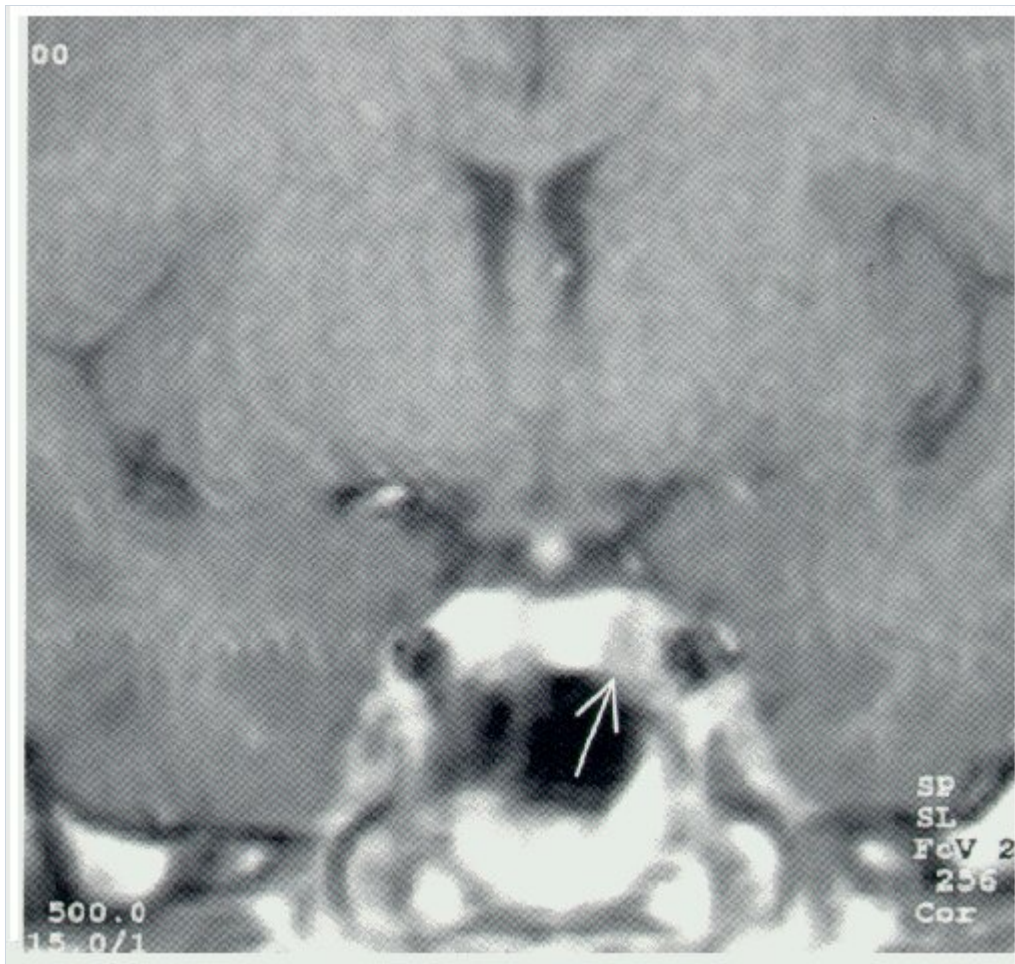


Figura 7 Adenoma hipofisiario Esta imagen por resonancia magnética de la hipófisis después de la administración de gadolinio por vía intravenosa muestra un adenoma de 1 cm de diámetro en el lado izquierdo de la porción anterior de la glándula.

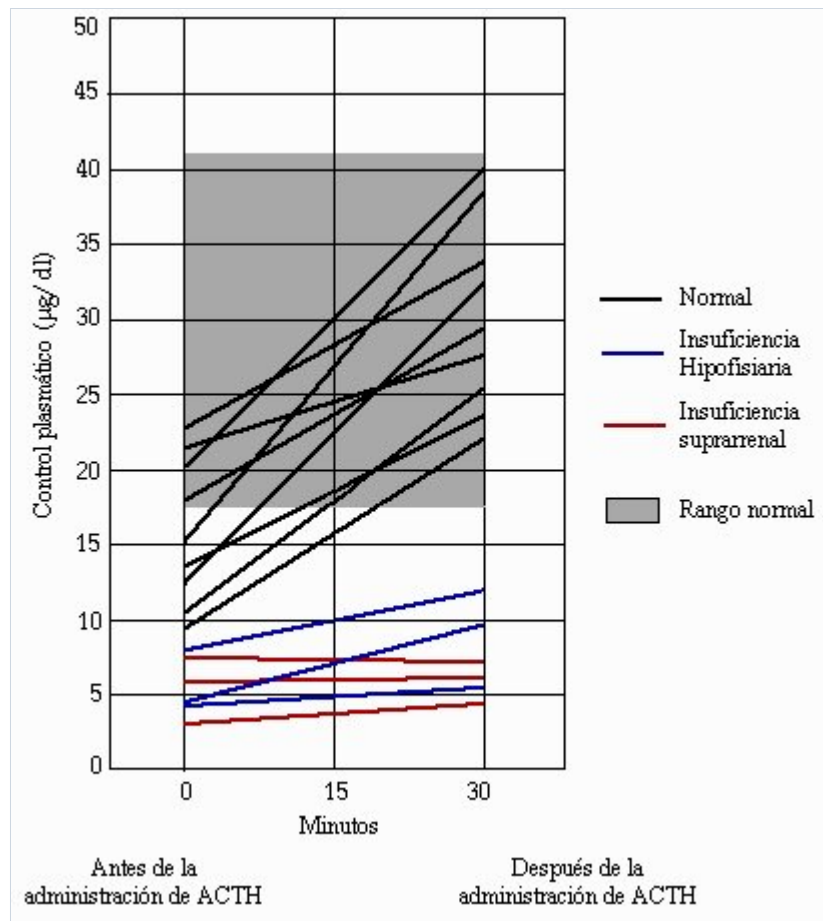


Figura 8 Diagnóstico de la insuficiencia suprarenal La administración de ACTH sintética en dosis de 0.25 mg por vía intravenosa es una prueba muy útil para el diagnóstico de insuficiencia suprarenal. La ACTH se administra a la hora 0, después de la determinación de los niveles plasmáticos de cortisol. Después de un intervalo de 30 minutos, se determinan de nuevo los niveles de cortisol en plasma, En los resultados obtenidos en esta figura, los nueve individuos normales (líneas negras) mostraron niveles elevados de cortisol de 20 $\mu\text{g/dl}$ o mayores. Los pacientes con insuficiencia suprarenal (líneas punteadas) y con insuficiencia hipofisaria (líneas punto y raya) tuvieron cifras de cortisol plasmático que se encuentran muy por debajo del límite normal.

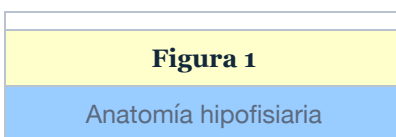
V HIPOFISIS

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Neuroendocrinología

Los principales órganos de comunicación para la respuesta a los estímulos exógenos y endógenos estresantes, los procesos patológicos y la cirugía, son los sistemas nerviosos y endócrino. Las respuestas neurales al estrés requieren de comunicación intercelular en distancias minúsculas y usan transmisores químicos; el tiempo de respuesta y el periodo que transcurre antes de que pueda ocurrir otra respuesta (latencia) se miden en fracciones de segundo. Por el contrario, las respuestas endócrinas son mediadas por hormonas que circulan en la sangre de un sitio a otro. La latencia se mide en minutos u horas. Además, las adaptaciones hormonales pueden continuar hasta por un día o un mes.

El eje hipotálamo-hipófisis permite que exista una convergencia entre las capacidades de adaptación neurales y hormonales. Las neuronas del hipotálamo son ricas en sinapsis de conexión con el sistema nervioso central, por lo que reciben influencias aminérgicas, peptidérgicas y opioides. Además, el hipotálamo se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica, por lo que puede percibir y responder a las concentraciones circulantes de glucosa, cortisol, sodio y otras sustancias. El hipotálamo es también el sitio de principal control homeostático, incluyendo la regulación del hambre, sed, osmolaridad, presión arterial, temperatura y respiración. Por último, es el origen de la comunicación humoral estimuladora e inhibidora con la hipófisis anterior [*ver figura 1*]. Los pequeños péptidos producidos en las neuronas del hipotálamo penetran a los capilares fenestrados, descendiendo a través de las venas porta-hipofisiarias y distribuyéndose por otros capilares fenestrados hasta llegar a las células de la hipófisis anterior.¹



En la actualidad se han identificado ya las principales hormonas hipofisiotróficas del hipotálamo [*ver tabla 1*], y en este capítulo se analiza su significado clínico, su uso diagnóstico y sus aplicaciones terapéuticas. Es pertinente mencionar algunos datos generales sobre el control del eje hipotálamo-hipofisiario. Primero, la secreción hipotalámica e hipofisiaria es pulsátil, más que tónica [*ver figura 2*], en ciertos casos puede requerirse la toma de muestras cada 2 a 3 minutos para demostrar los pulsos. Estos pulsos dependen de ritmos biológicos, como la liberación circadiana de la hormona

adrenocorticotrópica (ACTH), la liberación asociada al sueño de la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina (PRL), y el ciclo mensual de las gonadotropinas en la mujer. Segundo, el hipotálamo es una rica fuente de las aminas biogénicas dopamina, epinefrina, norepinefrina y serotonina, y cada una de ellas modula los ritmos hipofisiarios. También los opioides endógenos son importantes en el control de la función hipofisiaria: las endorfinas promueven la liberación de GH, tirotropina (hormona estimulante del tiroides o TSH) y PRL, y suprimen la liberación de hormona foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y ACTH. Las conecciones hipotalámicas con otros centros cerebrales pueden participar también en el control hipofisiario (v.gr., al parecer el hipocampo-amígdala inhibe el control hipotalámico de la ACTH y la función suprarrenal).

Figura 2

Secreción de hormonas hipofisiarias

Tabla 1 Hormonas hipotalámicas y hormonas hipofisiarias relacionadas	
Hormonas hipotalámicas	Hormonas hipofisiarias
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)	Hormona del crecimiento (GH)
Hormona inhididora de la liberación de hormona del crecimiento (somatostatina)	GH
Factor inhididor de la liberación de prolactina (dopamina)	Prolactina (PRL)
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Hormona foliculo estimulante (FSH)
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Hormona luteinizante (LH)
Vasopresina (argininavasopresina, o AVP; hormona antidiurética, o HAD)	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH, corticotropina)
Hormana liberadora de tirotropina (TRH)	Tirotropina (hormona estimulante del tiroides, o TSH)

La fisiología y la fisiopatología de las hormonas hipofisiarias tróficas específicas (i.e., FSH, LH, ACTH y TSH) se analizan en las subsecciones de ovario, testículo, suprarrenal y tiroides. Esta subsección trata sobre alteraciones más amplias de la hipófisis anterior, padecimientos específicos de las hormonas no troficas (GH y PRL), y síndromes que afectan a la hipófisis posterior y a la función endócrina en general.

El uso de agonistas y antagonistas sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) ha revolucionado la práctica de la endocrinología reproductiva y de trastornos asociados. Estas aplicaciones se mencionan en esta sección pero, por conveniencia, se analizan en las subsecciones respectivas.³

La hipofisis anterior

SOBREPRODUCCION DE HORMONAS HIPOFISIARIAS TROFICAS

La producción excesiva de hormonas hipofisiarias tróficas suele detectarse como una enfermedad de la glándula blanco.⁴ Por ejemplo, la hipersecreción de ACTH por un adenoma hipofisiario es la causa más frecuente del síndrome de Cushing.^{5,6} El tumor suele ser un microadenoma (<10 mm de diámetro) y no causa síntomas locales; la cirugía transesfenoidal, asociada a técnicas de laser, endoscopia o radiofrecuencia, es el tratamiento de elección.⁷ Es raro que ocurra hipersecreción de otras hormonas hipofisiarias tróficas. Los tumores que secretan gonadotropinas o fragmentos de gonadotropinas en exceso suelen ocurrir en hombres de edad media que han tenido un desarrollo sexual normal.⁸ Algunos de estos pacientes presentan hipogonadismo secundario, y la mayoría tienen tumores grandes que provocan defectos de los campos visuales. La cirugía transesfenoidal inmediata puede restablecer o mejorar la visión y dar tiempo para un tratamiento definitivo. Los adenomas hipofisiarios que producen TSH causan un síndrome hipertiroideo sin las características autoinmunes de la enfermedad de Graves. Pueden asociarse síntomas mecánicos causados por el tumor hipofisiario.

MENOR PRODUCCION DE HORMONAS HIPOFISIARIAS TROFICAS

Deficiencia hipofisiaria de una hormona trófica

La deficiencia hipofisiaria de una sola hormona trófica es una causa poco frecuente, pero bien definida, de hipofunción de una glándula blanco. Los síndromes resultantes se describen en las subsecciones referentes a las gónadas, tiroides y suprarrenales, pero es conveniente hacer algunos comentarios en este capítulo.

La deficiencia aislada de gonadotropina suele implicar secreción inadecuada tanto de FSH como de LH por la hipófisis anterior, que es secundaria a una deficiencia congénita de la hormona liberadora en el hipotálamo. Los individuos afectados no tienen pubertad, todos los aspectos de la función gonadal son deficientes y las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas son bajas o están en el límite inferior normal, lo que distingue este padecimiento de la falla gonadal primaria.^{9,10}

La deficiencia aislada de TSH puede ser adquirida, y se presenta como un hipotiroidismo típico, excepto por la ausencia de bocio y anticuerpos antitiroides. Los pacientes tienen concentraciones séricas de TSH bajas o normales, que pueden aumentar un poco, pero no en forma importante, después de la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH).

El diagnóstico de deficiencia de ACTH es muy difícil. La función de la aldosterona se afecta en etapas tardías de la evolución, si acaso, y el síndrome se caracteriza por deficiencia selectiva de esteroides sin asociarse a hiperpigmentación o deficiencia de volumen. Los pacientes suelen tener un desarrollo deficiente, caracterizado por disminución del apetito, falta de ánimo o ambición, propensión a intoxicación por agua e hiponatremia y astenia generalizada. La diferencia clínica con la depresión o una enfermedad orgánica crónica, como el cáncer o la anemia, es casi imposible. La mayor parte de los pacientes con deficiencia selectiva de ACTH se diagnostican sólo después de que se detecta la hiponatremia o la incapacidad para responder en forma normal a una situación de estrés. La concentración plasmática de cortisol es baja (i.e., $<4.5 \mu\text{g/dl}$), y no aumenta después de la hipoglucemia inducida por insulina, pero sí al infundir ACTH durante un periodo de varios días.

Panhipopituitarismo

El panhipopituitarismo es más común que cualquiera de las deficiencias aisladas de hormonas tróficas.¹¹ La hipofunción generalizada de la hipófisis suele ser resultado de la destrucción de la glándula por varias causas. La hipófisis es la única glándula endócrina en la que la destrucción por un tumor es una causa importante de su hipofunción, y esto se debe a compresión de la glándula contra los huesos que forman la silla turca (fosa hipofisiaria). El tumor hipofisiario primario más frecuente es el adenoma cromóforo. El craneofaringioma, un tumor de estructuras vecinas, es otra causa importante de hipofunción hipofisiaria. Suele manifestarse en niños, aunque puede aparecer en la edad adulta, causando hipofunción hipofisiaria o disminución visual como síntomas principales. También los tumores metastásicos, por lo general de mama o de pulmón, pueden causar hipofunción en algunas ocasiones.

El término síndrome de Sheehan se refiere, en forma típica, al hipopituitarismo moderado a severo secundario a un estado de choque por hemorragia uterina periparto. La necrosis hipofisiaria se explica por un infarto inducido por el colapso de la arteria hipofisiaria superior. Con la mejoría de los cuidados obstétricos cada vez se observan menos casos floridos. Sin embargo, en ocasiones se encuentra una variante sutil de síndrome de Sheehan en pacientes que desarrollan anemia al final del embarazo y que no reciben transfusiones. Los síntomas habituales suelen ser incapacidad para lactar, no reaparición de las menstruaciones, fatiga y debilidad. La tomografía computada puede indicar el diagnóstico al demostrar una silla turca de tamaño normal, pero parece ser que la imagen por resonancia magnética (RM) es más sensible.

El síndrome de silla vacía sigue siendo una variante enigmática de las enfermedades hipofisiarias.¹³ Aunque el crecimiento de la fosa hipofisiaria demostrada por radiografías suele interpretarse como un tumor hipofisiario, en algunos pacientes este aumento aparente de tamaño corresponde a la extensión de la cisterna subaracnoidea hacia la silla turca. La patogenia de la lesión no es clara. El síndrome de silla turca vacía se refiere a los pacientes en los que el evento inicial es la proyección del espacio subaracnoideo hacia la silla. En estos pacientes la función hipofisiaria suele ser normal, aunque puede existir hipersecreción de PRL o ACTH si coexiste un microadenoma. El síndrome de silla turca vacía

secundaria se refiere a un padecimiento en el que la hipófisis disminuye de tamaño por un infarto, cirugía, radiación u otro mecanismo. En estos casos es frecuente la deficiencia hipofisiaria anterior parcial o completa. Puede requerirse de un neumoencefalograma para el diagnóstico, pero la TC con metrizamida proporciona una imagen definitiva con menos morbilidad. Es probable que la RM sea superior a la TC.

La destrucción de tejido hipofisiario por un granuloma o infección es un problema poco frecuente, pero que debe tenerse en cuenta en los pacientes que tienen hipopituitarismo inexplicable o una enfermedad granulomatosa diseminada. De hecho, la combinación de hipopituitarismo parcial y defectos visuales causada por sarcoidosis que afecte los nervios ópticos puede sugerir un tumor hipofisiario. Sin embargo, en estos casos la silla turca no está aumentada de tamaño, los defectos visuales son en parches (a diferencia de los causados por compresión quiasmática) y las pruebas funcionales sugieren hipopituitarismo causado por deficiencia hipotalámica.

La insuficiencia hipofisiaria secundaria a radioterapia de las estructuras vecinas se presenta cada vez con más frecuencia.^{14,15} Las dosis actuales, más grandes, la mayor supervivencia de los pacientes tratados, y el uso de pruebas sutiles de reserva hipofisiaria, contribuyen a aumentar el número detectado de estos casos. Los conocimientos actuales indican que el defecto es con más frecuencia hipotalámico que hipofisiario.¹⁶ La necrosis hipofisiaria secundaria a hemorragia dentro de un tumor puede causar deficiencia hormonal. En alguna ocasión se consideró que el hipopituitarismo era un padecimiento permanente, pero la secreción hormonal puede recuperarse después de la reducción farmacológica de los macroprolactinomas¹⁷ y después de la descompresión transesfenoidal de tumores o de infartos hemorrágicos en la hipófisis.

Datos clínicos Los datos clínicos del panhipopituitarismo son muy variables, pueden incluir cambios tanto mecánicos como hormonales. Los cambios mecánicos son secundarios al crecimiento de un tumor que sobrepasa la silla turca, e incluyen cefalea y alteraciones de la visión como visión borrosa, disminución en la agudeza y defectos en los campos visuales. El primer defecto suele ser la pérdida del cuadrante superior bitemporal, que se detecta mejor por el examen con una luz roja intermitente. Debido a que la mácula no se afecta, los pacientes pueden tener grandes pérdidas de los campos visuales sin notarlas.

Las características endócrinas del panhipopituitarismo dependen del grado de deficiencia hormonal, de la velocidad con que se desarrolla la deficiencia, de la edad del individuo y de la presencia o ausencia de enfermedades asociadas. La GH y las gonadotropinas tienen una sensibilidad semejante al daño hipofisiario parcial; si el síndrome se desarrolla en forma gradual, la producción de estas hormonas es la primera que se altera. La deficiencia de hormona del crecimiento (DGH) se caracteriza por disminución del bienestar, menor masa corporal magra y densidad ósea, aumento de la grasa abdominal, piel delgada y seca y reducción en la fuerza muscular.^{18,19} En las mujeres en edad reproductiva la amenorrea es el primer síntoma, y en los hombres lo es la disfunción eréctil. En las mujeres posmenopáusicas la deficiencia de gonadotropina no provoca síntomas, por lo que su detección se retrasa. La apatía y falta de

preocupación sobre el propio bienestar, típicos de los pacientes hipopituitarios, retrasa el diagnóstico definitivo aún más.

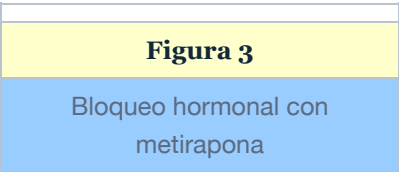
A diferencia de lo que ocurre con las gonadotropinas, el desarrollo de la deficiencia de TSH y de ACTH puede ser muy tardado. Cuando se producen aparecen diferentes características clínicas de hipotiroidismo e hipocortisolismo. Es frecuente que los síntomas y signos se atribuyan en forma equívoca a depresión o envejecimiento.

El diagnóstico del hipopituitarismo en los ancianos representa un reto porque los síntomas inespecíficos como fatiga, falta de ambición, debilidad y palidez, pueden ser los únicos presentes hasta que se desarrolla hipotiroidismo o hiponatremia francos.²⁰

Diagnóstico de laboratorio La confirmación del panhipopituitarismo por laboratorio se ha simplificado mucho con la introducción de las pruebas de radioinmunoensayo para hormonas peptídicas. El enfoque general de diagnóstico consiste en demostrar primero la deficiencia de la glándula blanco y después medir la hormona hipofisiaria correspondiente. Para demostrar deficiencia de gonadotropinas en el varón se mide la testosterona plasmática. Si la concentración de testosterona es baja, se determinan las concentraciones de LH y FSH. Si éstas son bajas se confirma que el defecto tiene origen central. En la mujer en edad reproductiva, la amenorrea, una citología vaginal inmadura y la ausencia de hemorragia después de la administración de una progestina sintética reflejan deficiencia de estrógenos; una concentración normal o baja de FSH indica deficiencia hipofisiaria. La deficiencia de TSH se demuestra por un valor bajo de tiroxina y de TSH. Podría pensarse que la administración de TRH permite diferenciar entre la deficiencia hipotalámica y la hipofisiaria de TSH, pero esta prueba ha dado resultados muy poco satisfactorios.

La deficiencia de ACTH suele ser más sutil que las analizadas antes, por lo que su diagnóstico requiere de pruebas de estimulación. Un nivel de cortisol matutino en ayuno menor de 5 µg/dl sugiere deficiencia de ACTH, en especial cuando el nivel de ACTH es bajo o normal. Sin embargo, cuando la sospecha es alta y el nivel de cortisol no es bajo, se requieren las pruebas de estimulación. Puede usarse, por ejemplo, metirapona, un inhibidor de la 11 β-hidroxilasa suprarrenal [ver figura 3]. Se administra una dosis oral única de 3 g a media noche, y se mide el cortisol plasmático y el 11-desoxicortisol a la mañana siguiente. Si ambas hormonas tienen una concentración baja, el paciente tiene deficiencia de ACTH; si el cortisol es bajo y el 11-desoxicortisol es mayor de 10 µg/dl, el paciente tiene una reserva hipofisiaria normal. Otra prueba para investigar la respuesta de ACTH consiste en administrar insulina para inducir hipoglucemia. Después de una dosis estándar de 0.1 unidad/kg, la glucemia disminuye a menos de la mitad del valor control; si el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal está intacto, la concentración plasmática de cortisol se duplicará en respuesta a la hipoglucemia. Si la concentración de cortisol no aumenta, pero sí lo hace después de una infusión prolongada de ACTH (40 unidades I.V. durante un periodo de 8 horas en 2 días consecutivos), se confirma el diagnóstico de deficiencia de ACTH. Una prueba más simple utiliza ACTH sintética, o cosyntropin. Se administra una dosis de 0.25 mg I.V., la respuesta normal consiste en aumento en el nivel de cortisol plasmático a más de 18 mg/dl. Esta prueba es útil porque la glándula

suprarrenal que ha estado deprivada en forma crónica de ACTH no responde con rapidez a un sólo estímulo con ACTH.



La hipoglucemia inducida por insulina también es el estándar de oro para detectar DGH, pero no se usa en pacientes con cardiopatía conocida o mayores de 60 años.²¹ Pueden usarse mediciones de GH estimulada con arginina, pero se requiere de un sofisticado laboratorio de endocrinología para distinguir la DGH hipofisiaria de la respuesta de GH lenta de los ancianos. Un enfoque aceptable consiste en calcular la probabilidad de DGH con base en la deficiencia de otras hormonas hipofisiarias. Si una hormona, por lo general gonadotropina, está deficiente, la posibilidad de DGH es de 55 por ciento. Si las tres hormonas están deficientes el rango aumenta a más de 90 por ciento. La disponibilidad de hormonas hipotalámicas liberadoras purificadas o sintéticas permite una prueba sensible y simple para el diagnóstico de la reserva hipofisiaria. Se administra un bolo intravenoso de una o más de las hormonas liberadoras y se mide la hormona u hormonas hipofisiarias correspondientes en los intervalos adecuados [ver tabla 2]. Las hormonas liberadoras son bien toleradas, excepto por ocasionar rubor y náusea.

Tabla 2 Protocolo típico para estudiar la respuesta hipofisiaria	
Cantidad de hormona liberadora	Respuesta normal
100 mg GHRH	Concentración de GH aumenta en 10-20 ng/ml
50 mg CRH	Concentración de cortisol se duplica
500 mg TRH	Concentración de THS aumenta en 7-12 mU/ml
200 mg GnRH	Concentración de FSH aumenta de una a dos veces Concentración de LH aumenta más de dos veces

Tratamiento Los pacientes con hipopituitarismo necesitan de tratamiento sustitutivo permanente, cuidadoso e individualizado. Este debe seguir lo más posible los principios fisiológicos, usando dosis y tiempos de administración que simulen los patrones naturales de secreción. Es preferible utilizar las hormonas de las glándulas blanco que las hormonas hipofisiarias porque éstas últimas se administran por vía parenteral, son incómodas, caras y antigénicas. En los pacientes con panhipopituitarismo parcial es adecuado usar dosis de hormonas tiroideas y de hidrocortisona más pequeñas que las utilizadas en el

hipotiroidismo o hipoadrenalismo primarios.

La sustitución suprarrenal puede lograrse administrando hidrocortisona oral. Los pacientes que han tenido hipopituitarismo durante más de un año deben comenzar con dosis bajas, alrededor de 5 mg/día, a menos de que exista alguna urgencia. Las dosis iniciales más altas pueden en ocasiones inducir un comportamiento hipomaniaco. En pacientes con deficiencia leve, el esquema inicial lógico de tratamiento es de 10 mg de hidrocortisona dos veces al día. La dosis matutina puede aumentarse a 15 mg cuando se requiera hasta alcanzar un bienestar total. La dosis puede aumentarse en forma súbita en casos de estrés agudo, como en el paciente con insuficiencia suprarrenal primaria. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria suelen no requerir remplazo de mineralocorticoides, pero éstos se administran cuando persiste la hiponatremia o la hipotensión postural a pesar de la administración de hidrocortisona.

La tiroxina es el tratamiento adecuado para la deficiencia tiroidea. La dosis inicial es de 0.05 mg/día, a menos de que el paciente tenga más de 60 años o padezca insuficiencia cardíaca, caso en el cual es más seguro iniciar con 0.025 mg/día. El autor aumenta la dosis a razón de 0.025 mg/día cada mes hasta que se alcanza una dosis de 0.075 a 0.150 mg/día.

Para los varones, el enantato de testosterona en dosis de 300 mg cada tres semanas proporciona una sustitución adecuada. De nuevo, en pacientes que han tenido hipogonadismo durante más de 2 años puede comenzarse con un tercio de la dosis total de sustitución. Esto evita el aumento brusco en la agresividad y la libido y las atemorizantes fantasías sexuales que ocurren en ocasiones cuando se administra la dosis total en forma súbita.²²

Para las mujeres menores de 50 años el autor utiliza estrógenos conjugados, 1.25 mg/día durante los primeros 25 días de cada mes, y un progestágeno, como acetato de medroxiprogesterona, los días 16 a 25. Después de los 50 años de edad es adecuado administrar 0.625 mg/día de estrógenos conjugados y el progestágeno. Como con otras mujeres posmenopáusicas, pueden usarse dosis bajas continuas de estrógenos y progestágeno para evitar la menstruación. Para los pacientes en edad reproductiva que desean ser fértiles puede intentarse el tratamiento pulsátil con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para inducir la espermatogénesis o la ovulación si el problema básico del paciente es hipotalámico. Si el hipopituitarismo es causado por destrucción hipofisiaria, puede administrarse tratamiento secuencial con FSH y LH.

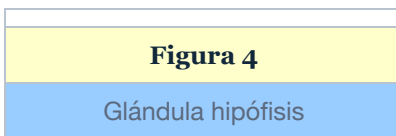
La disponibilidad ilimitada de GH recombinante ha iniciado una nueva era para los pacientes con deficiencia de esta hormona. Su administración regular aumenta la masa corporal magra, reduce la obesidad, restablece el volumen de líquido, mejora la masa muscular y la fuerza y, después de 1 a 2 años, aumenta la densidad mineral ósea. Muchos pacientes presentan también mejoría psicológica impresionante. No se sabe si el tratamiento con GH revierte la mayor mortalidad de los pacientes con hipopituitarismo, ni es claro hasta qué momento de la vida debe continuarse el tratamiento.^{23,24}

El uso de hormona del crecimiento como tratamiento sustitutivo en ancianos con deficiencia límite relacionada a la edad, en un intento por retrasar los cambios involutivos, es motivo de gran controversia. Algunos estudios han sugerido mejoría en la fuerza y bienestar, pero se requiere mucho más información sobre los beneficios y riesgos. Según los conocimientos actuales, existe poca justificación para prescribir esta hormona a individuos que no tengan una deficiencia clara de GH. Otro factor que debe considerarse es el alto costo del tratamiento con hormona del crecimiento, que tiene un promedio de 10,000 a 20,000 dolares al año para cada paciente.²⁵

TUMORES HIPOFISIARIOS Y CRECIMIENTO DE LA SILLA TURCA

El crecimiento de la silla turca suele descubrirse en forma accidental en una radiografía de cráneo realizada por otro motivo, por ejemplo por un traumatismo craneano o durante una evaluación de los senos paranasales. En ocasiones el crecimiento es causado por una silla vacía, pero la causa más común es una neoplasia benigna.

Los tumores hipofisarios varían en tamaño de microadenomas de 1 a 2 mm a lesiones masivas. Algunas evidencias indican que estos tumores tienen un origen clonal, esto es, que se originan de una sola célula.²⁶ Los tumores más pequeños no ocasionan síntomas por vecindad, sino que se manifiestan por síndromes hormonales, como la amenorrea hiperprolactinémica y el síndrome de Cushing. Por el contrario, los tumores que no producen hormonas funcionales y suelen ser descubiertos cuando causan síntomas locales, casi siempre son macroadenomas (> 10 mm de diámetro) que en muchos casos se extienden más allá de la silla turca. Estos tumores lesionan los campos y agudeza visual, y pueden afectar también otras áreas cerebrales. Algunos de estos tumores grandes producen fragmentos hormonales, en especial las cadenas α o β de las hormonas glucoproteicas FSH, LH o TSH [ver figura 4]. Estos fragmentos son demostrados por tinción inmunológica del tejido tumoral, y pueden también encontrarse en la circulación. Una prueba monoclonal muy sensible ha detectado hipersecreción de la subunidad α en alrededor de la cuarta parte de los tumores clínicamente no funcionantes. Alrededor del 30 por ciento de los macroadenomas no secretan hormonas ni fragmentos y son denominados tumores nulos.



El impacto endócrino de un macroadenoma debe evaluarse por los métodos descritos para detectar hipopituitarismo y es crucial medir el nivel de prolactina en suero.

Es menos claro cómo debe estudiarse un microadenoma descubierto en forma incidental por una IRM realizada por otro motivo. Alrededor del 10 a 15 por ciento de las hipófisis muestran microadenomas en la autopsia, y la inmunotinción sugiere que muchos de éstos contienen prolactina. Si la persona no tiene síntomas y su función menstrual o eréctil es normal, lo más adecuado es realizar una sola medición de

prolactina en suero.²⁷ Es muy poco probable que se detecte una acromegalia o Cushing presintomáticos, ni tampoco tendrá algún beneficio.

La IRM es el método más sensible para evaluar la silla turca, la hipófisis y el hipotálamo, aunque la TC con medio de contraste también es adecuada.

El tratamiento adecuado de los tumores hipofisarios depende de los resultados de los estudios endócrinos, radiográficos y neuroftalmológicos. Los tumores secretores requieren tratamiento, pero los microadenomas no secretores pueden ser sólo vigilados. Los macroadenomas se tratan con una combinación juiciosa de cirugía transesfenoidal (en ocasiones transfrontal) y radioterapia.^{28,29} El hipopituitarismo descubierto antes o después del tratamiento debe ser tratado con sustitución hormonal. En algunos pacientes el hipopituitarismo detectado antes de la cirugía mejora o se corrige por la resección transesfenoidal.³⁰

La complicación más urgente de los tumores hipofisarios es la apoplejía hipofisaria. En algunos pacientes con tumores grandes puede ocurrir hemorragia y necrosis súbitas, creando una urgencia neuroquirúrgica. Los datos clínicos incluyen cefalea, obnubilación, oftalmoplejía, pérdida de la visión, y líquido cefalorraquídeo hemorrágico. La TC o la IRM han simplificado mucho el diagnóstico, y el tratamiento inmediato con hidrocortisona proporciona tiempo para la intervención neuroquirúrgica.³¹ La apoplejía subaguda, en la que los síntomas son mínimos o ausentes, puede ser confirmada por IRM. Puede ocurrir hipopituitarismo como una característica de la hemorragia y necrosis en los tumores. Sólo la deficiencia suprarrenal requiere de tratamiento inmediato, los otros estados hormonales pueden ser evaluados después de tratar la urgencia.^{32,33}

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La hormona del crecimiento, una proteína compuesta de 191 aminoácidos, es secretada por los somatotropos de la hipófisis anterior. A pesar de su nombre, la GH no promueve el crecimiento en forma directa, más bien actúa al estimular la formación hepática de somatomedina C (también conocida como factor de crecimiento semejante a insulina 1, o FCI-1), que es uno de los muchos factores de crecimiento. El FCI-1 entra a la circulación y se fija a uno de dos receptores; el receptor de membrana que fija FCI-1 es muy parecido al receptor de la insulina. En algunos tejidos la GH se fija en forma directa a un receptor de membrana.³⁴ Aún no es claro qué efectos de la GH son causados por cuál de los receptores.

La concentración plasmática de GH está controlada principalmente por los efectos opuestos de dos neuropéptidos que se producen en el hipotálamo y llegan a la hipófisis a través de la circulación portal.³⁵ El neuropéptido hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) estimula la liberación de GH por la hipófisis, mientras que la somatostatina inhibe su secreción. La combinación de la secreción pulsátil, la vida media de 20 minutos y los controles opuestos sobre la secreción, causan concentraciones de GH en plasma muy variables. Aún más, tanto en niños como en adultos, se secreta GH en respuesta a la disminución en la glucemia (ver adelante), la ingestión de aminoácidos, el ejercicio, el sueño, el estrés

y muchos otros factores, incluyendo estímulos adrenérgicos alfa, como la levodopa. La secreción de GH es suprimida por el aumento en la glucemia y por estímulos adrenérgicos beta.

En condiciones normales la concentración plasmática de GH en una persona varía durante el día, desde niveles no detectables hasta valores típicos de acromegalia. En vista de esta variabilidad, las mediciones aleatorias de GH no son definitivas desde el punto de vista clínico y se requieren pruebas estimuladoras y supresoras.

Acromegalia

El exceso de hormona del crecimiento produce acromegalia en los adultos y, en raras ocasiones, gigantismo en los niños.³⁶ La causa más frecuente de exceso de GH es un adenoma hipofisiario. Para el momento en que se detecta la acromegalia por clínica, la mayoría de los pacientes tienen aumento de tamaño de la silla turca y un macroadenoma, por lo que la extensión supraselar es frecuente.

Un mecanismo de formación del adenoma, que se encuentra en el 30 a 40 por ciento de los pacientes con acromegalia, es la mutación somática del gen as , que codifica la cadena α de una proteína G reguladora unida a la membrana (G_S). Esta proteína se fija a receptores de superficie de la célula para estimular segundos mensajeros intracelulares. La proteína G trimérica se mueve entre el difosfato de guanosina (GDP), que es inactivo, y el trifosfato de guanosina (GTP), que es activo. Varias mutaciones en el gen as causan inhibición de la hidrólisis del GTP a GDP; con lo que la proteína G_S se vuelve constitutivamente activa y la célula secreta GH en forma continua.

Una segunda causa de exceso de GH es la estimulación patológica por GHRH derivado del hipotálamo (eutópico) o de tumores en otra parte del organismo (ectópico). El GHRH se aisló por primera vez de un carcinóide bronquial y después de un tumor pancreático, en la actualidad se ha encontrado en muchos otros tipos de tumores. Estos tumores suelen derivar de lesiones benignas del intestino anterior y son especialmente frecuentes en los pulmones y el páncreas.

Diagnóstico Los signos más frecuentes de acromegalia son los secundarios a las manifestaciones paraselares y al exceso de GH [*ver tabla 3*]. Quizá la combinación más común consista en diaforesis, cefalea y debilidad o fatiga. El edema inexplicable de pies y manos, el crecimiento progresivo de las regiones acrales, el engrosamiento de labios y lengua y un olor desagradable del organismo son otras características de este síndrome. El diagnóstico suele ser tardío porque el paciente, su familia y su médico familiar suelen no notar los cambios graduales en su apariencia. Por lo tanto, por lo general es un familiar lejano o un nuevo médico quien nota el cambio en la apariencia facial del enfermo. Una vez que se ha pensado en el diagnóstico, los siguientes datos ayudan a corroborarlo: rasgos toscos, múltiples marcas en la piel (fibroma molluscum), piel gruesa y grasosa, prominencia frontal, ensanchamiento de los dientes y la mordida, antecedentes de ronquidos o apnea del sueño,³⁷ y un tono ronco peculiar en la voz. La comparación de fotografías antiguas y recientes puede ser muy útil, al igual que en el mixedema y

el síndrome de Cushing.

Tabla 3 Frecuencia de manifestaciones de la acromegalia ⁸²		
Manifestaciones		Frecuencia (%)
Paraselaes	Aumento de la silla turca	93
	Cefalea	85
	Alteración visual	62
	Rinorrea	15
	Convulsiones epilépticas uncinadas	7
	Papiledema	3
	Apoplejía hipofisiaria	rara
Secundarias a exceso de hormona del crecimiento	Crecimiento acral	100
	Crecimiento de tejidos blandos	100
	Hipermatabolismos	70
	Hiperhidrosis	60
	Hipertriosis	53
	Prognatismo	frecuente
	Molestias articulares	frecuente
	Osteoporosis	frecuente
	Visceromegalias	frecuente
	Hiperpigmentación	40
	Aumento de peso	39
	Fibroma molluscum	27
	Bocio	25
	Intolerancia a la glucosa	25
	Diabetes mellitus clínica	12

La característica hormonal esencial de la acromegalia consiste en la ausencia de la supresibilidad normal

de la GH por la glucosa. A través de todo un día los individuos normales^{38,39} tienen concentraciones muy bajas de GH después de la ingesta de glucosa. El paciente con acromegalia pierde esta capacidad de respuesta a la glucosa y libera GH a una concentración que siempre es mayor que la mínima alcanzada por una persona normal. Esta diferencia es muy importante. El paciente con acromegalia no necesariamente debe producir grandes cantidades de GH; de hecho, su concentración de GH puede no ser mayor que la alcanzada por una persona normal después de realizar ejercicio o durante la hipoglucemia preprandial, pero esta concentración no disminuye después de la ingesta de glucosa. Para diagnosticar acromegalia es necesario medir la concentración de GH 1 a 2 horas después que el paciente ha ingerido 75 a 100 g de glucosa. Si la concentración de la hormona es mayor a 3 ng/ml debe sospecharse acromegalia, y se realizarán las pruebas confirmatorias definitivas. El valor posglucosa puede ser mayor de 2 ng/ml en adolescentes y en pacientes con hepatopatía crónica, uremia o anorexia nervosa, pero estos padecimientos son fáciles de diagnosticar.

La medición de la concentración de FCI-1, que correlaciona mejor que la concentración de GH con la actividad clínica de la acromegalia, es un método alternativo o suplementario para confirmar el diagnóstico. En muchas instituciones esta prueba es la preferida para la evaluación inicial de escrutinio. Los valores normales varían con la edad y con diferentes métodos de laboratorio. Por lo tanto, es mandatorio interpretar el nivel de FCI-1 acorde a esto.⁴⁰

Debe medirse la prolactina sérica en todos los pacientes con acromegalia. Su concentración está aumentada en alrededor de un tercio de los enfermos, principalmente por su secreción en el adenoma. Sin embargo, en el caso de algunos macroadenomas de gran tamaño con extensión supraselar, la concentración de prolactina puede estar aumentada por compresión del tallo hipofisiario, lo que ocasiona interferencia con la inhibición de la prolactina por la dopamina.

Tratamiento El autor considera que todos los pacientes con pruebas de escrutinio sugestivas de acromegalia deben ser referidos al endocrinólogo. El tratamiento inicial de la mayoría de los pacientes consiste en cirugía transesfenoidal de la hipófisis, un procedimiento muy especializado pero con frecuencia no curativo. El tratamiento subsecuente puede incluir radioterapia, bromocriptina o el análogo de somatostatina, ocreótido. La mayoría de los clínicos intentan la normalización total de los niveles de GH a menos de 2 ng/ml para minimizar la morbilidad por exceso de GH. Sin embargo, el tratamiento adecuado, la vigilancia de los efectos adversos e incluso la confirmación por laboratorio del control completo son temas de gran discrepancia.⁴¹⁻⁴³

Hormona del crecimiento y envejecimiento

La disponibilidad de GH humana recombinante ha iniciado una nueva área en la endocrinología, la posibilidad de tratar a los adultos sin deficiencia de GH. Los niveles de FCI-1 son menores en los ancianos que en los jóvenes, y también lo es la liberación de GH inducida por insulina,⁴⁴ lo que ha originado varias preguntas. ¿Cuándo deben considerarse los niveles descendientes de GH en los ancianos como deficiencia?⁴⁵ ¿Si existe o no una deficiencia patológica, los menores niveles contribuyen a la

reducción de la masa corporal magra, del músculo y del hueso en el anciano? ¿Podría el tratamiento con GH detener estos cambios sin causar efectos adversos dañinos?^{46,47} Varios estudios a corto plazo han demostrado un efecto anabólico significativo del tratamiento con GH, pero existen pocos datos sobre los efectos a largo plazo en el sistema cardiovascular o la predisposición al cáncer, que son una grave preocupación en el anciano.

PROLACTINA

La prolactina es la segunda hormona producida en la hipófisis anterior que actúa en forma directa sobre tejidos blancos, más que como una hormona trófica. Aunque tiene muchas funciones en otros animales, su única función conocida en el humano es la estimulación posparto de la producción de leche. Sin embargo, existe en varones y en mujeres no embarazadas. Además, ocurren pulsos de liberación de prolactina en respuesta al sueño, estrés y otros estímulos. Sin embargo, a diferencia de otras hormonas hipofisiarias, la prolactina está controlada, principalmente, por inhibición tónica, más que por estimulación intermitente. Su principal inhibidor es la dopamina. La prolactina aumenta la secreción de dopamina, por lo que inhibe su propia secreción. Otros inhibidores fisiológicos conocidos son la somatostatina y la triyodotironina (T_3). La liberación de prolactina es estimulada por serotonina, acetilcolina, opiáceos, estrógenos, TRH y angiotensina II, entre otros, pero no se sabe con exactitud cuales de estas sustancias, si es que alguna, son fisiológicamente importantes.

La secreción de prolactina aumenta durante el embarazo, alcanzando al término del mismo concentraciones hasta de 20 a 30 veces la normal. Cuando la concentración de estrógeno, que también aumenta en forma dramática durante el embarazo, comienza a disminuir, se vuelve posible la lactancia; al continuar la lactancia los niveles basales de prolactina disminuyen hasta niveles semejantes a los de las mujeres no embarazadas. Aunque la succión estimula la liberación de prolactina, la lactación puede continuar con niveles de prolactina normales en reposo. En forma semejante, las concentraciones basales de prolactina son normales en algunos pacientes con galactorrea, no se sabe si las concentraciones estaban aumentadas antes en esos pacientes.

Alteraciones en la secreción de prolactina

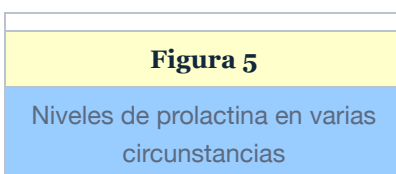
Ocurre hipoprolactinemia en el síndrome de Sheehan y en otros tipos de panhipopituitarismo. Las mediciones basales de prolactina no diferencian en forma confiable entre los valores bajos y los limítrofes, pero la prolactina sérica no aumenta después de la estimulación con TRH en los pacientes afectados.

La hiperprolactinemia es mucho más frecuente que la deficiencia de prolactina.⁴⁸ El principal síntoma directo del exceso de prolactina es la galactorrea, o lactación no puerperal. La lactación puede ser espontánea o detectarse por compresión suave del pezón. La correlación entre concentraciones elevadas de prolactina y lactación es escasa: muchos pacientes tienen concentraciones elevadas de prolactina sin lactación, y puede persistir una lactación significativa sin hiperprolactinemia.

Las consecuencias indirectas de la hiperprolactinemia son mucho más frecuentes que la galactorrea. La impotencia en el varón o las alteraciones menstruales en la mujer son quejas frecuentes. El defecto menstrual puede consistir en una fase lútea corta, periodos anovulatorios, oligomenorrea o amenorrea. Por lo tanto, debe determinarse la concentración de prolactina en todas las pacientes con alteraciones reproductivas.

Puede ocurrir hiperprolactinemia después del uso de fenotiacinas, inhibidores de la monoaminoxidasa u otros fármacos que influyen en la función hipotalámica o adrenérgica. También se ha implicado a los anticonceptivos orales en los síndromes de lactación; puede ocurrir hiperprolactinemia durante o poco después de la suspensión de los anticonceptivos orales.

El hipotiroidismo causa hiperprolactinemia, pero los valores de prolactina muy pocas veces son mayores a 50 ng/ml. Debe realizarse medición de TSH para diferenciar entre el hipotiroidismo primario (que causa elevación secundaria de prolactina) y la enfermedad hipofisiaria que provoca tanto hipotiroidismo como hiperprolactinemia [ver figura 5]. La insuficiencia renal puede también ocasionar aumento de prolactina.



Diagnóstico En la evaluación de los pacientes con hiperprolactinemia, una historia clínica y examen físico cuidadosos, junto con la evaluación de la función tiroidea y renal, suelen ser suficientes para detectar causas no hipofisiarias.⁴⁹ Se han usado diversas pruebas de supresión y estimulación para distinguir entre las causas hipotalámicas e hipofisiarias de la hiperprolactinemia, pero ninguna es muy confiable. Por lo tanto, es indispensable realizar una TC de cráneo de alta resolución con contraste o una IRM.

El grado de aumento de la prolactina y los hallazgos radiográficos deben relacionarse en forma cuidadosa. Las concentraciones séricas de prolactina superiores a 300 ng/ml suelen reflejar un tumor hipofisiario, ya sea un microadenoma (< 10 mm de diámetro) o un macroadenoma (> 10 mm). Pueden encontrarse concentraciones muy altas (> 600 ng/ml) en los tumores grandes. Una concentración de sólo 50 a 300 ng/ml asociada a un tumor grande puede significar compresión del tallo hipofisiario por el tumor, con bloqueo consecuente de la inhibición de la dopamina sobre la liberación de prolactina, y no la presencia de un prolactinoma. En el nivel inferior de la escala, pueden existir microadenomas con concentraciones de prolactina tan bajas como de 30 ng/ml. En estos casos el radiólogo debe distinguir en forma cuidadosa entre las variaciones normales de los tumores verdaderos, realizando correlaciones clínicas para descubrir o descartar causas no tumorales del aumento de la prolactina. Si no se encuentra

otra explicación, puede realizarse un diagnóstico provisional de hiperprolactinemia idiopática.

Tratamiento La mayor parte de los casos de hiperprolactinemia causados por un tumor o funcionales pueden ser controlados con el agonista dopaminérgico bromocriptina.⁵⁰ El medicamento se administra en una dosis inicial de 1.25 mg/día, con los alimentos y en el momento de acostarse para minimizar los efectos colaterales de náusea e hipotensión postural. Después de una semana la dosis puede aumentarse a 1.25 mg dos veces al día, que suele ser bien tolerada. A las dos semanas debe medirse la concentración sérica de prolactina, antes de considerar un nuevo aumento en la dosis. La dosis de bromocriptina puede aumentarse 2.5 mg cada dos semanas hasta que la concentración de prolactina disminuya, aparezcan síntomas colaterales o se alcance una dosis máxima de 7.5 mg/día. La concentración de prolactina puede normalizarse varios días después de iniciado el tratamiento, y las menstruaciones o la potencia se recuperan después de varias semanas. Un agonista dopaminérgico alternativo, el mesilato de pergolide, parece ser tan eficaz como la bromocriptina y en ocasiones es mejor tolerado. De hecho, el esquema de una dosis al día del pergolide es mejor en los pacientes que tienen dificultad para tolerar la bromocriptina. Otro agonista de dopamina, el cabergoline, también tiene algunas ventajas sobre la bromocriptina.⁵¹ El tratamiento con cualquiera de estos dos fármacos suele suspenderse durante el embarazo. Sin embargo, las pacientes embarazadas deben ser vigiladas en forma estrecha porque en alrededor del 1 a 2 por ciento de los casos (casi siempre en pacientes con macroadenomas), las altas concentraciones de estrógenos inducen crecimiento significativo de los prolactinomas. Los pacientes con tumores en ocasiones son resistentes a la bromocriptina, y esta resistencia parece relacionarse con concentraciones bajas de receptores de dopamina D2 en las membranas de las células del prolactinoma.⁵² Para estos y otros pacientes que prefieren evitar los medicamentos la adenomectomía transesfenoidal ofrece una alternativa más conveniente.

Entre los pacientes con microadenomas y concentraciones de prolactina menores de 100 ng/ml, el porcentaje de curación con la cirugía alcanza un 88 por ciento. Sin embargo, con el tiempo se observa una frecuencia significativa de recurrencias. Por ello, a los enfermos que se han sometido a una cirugía aparentemente exitosa se les medirá la prolactina sérica en forma periódica, en especial si los síntomas recurren. El seguimiento deberá continuar durante 5 años. Los macroadenomas representan un mayor reto quirúrgico tanto por el riesgo de la operación como por el menor porcentaje de éxito. Por este motivo se usa mucho la bromocriptina como tratamiento inicial,¹⁵ incluso cuando al final se requerirá de tratamiento quirúrgico. El tratamiento preoperatorio con bromocriptina puede mejorar la exploración quirúrgica en esos casos; de hecho, la disminución de tamaño de los prolactinomas puede ser tan rápida como para considerarse una opción para el tratamiento urgente de pacientes con cefalea y defectos de los campos visuales severos. En raras ocasiones están indicadas la radioterapia y la bromocriptina posoperatorias. La radioterapia aislada se emplea en casos seleccionados, pero parece ser menos eficaz que la bromocriptina o que la cirugía transesfenoidal.

¿Deben tratarse todos los pacientes con hiperprolactinemia? Los resultados de estudios sobre la historia natural de la hiperprolactinemia son variables pero varias series han notificado lo siguiente: (1) los microadenomas progresan muy poco, si es que lo hacen, (2) en algunos pacientes las concentraciones de

prolactina se normalizan en forma espontánea, y (3) la vigilancia de la hipófisis por medio de imágenes es una manera segura de seguir a los pacientes que no desean tratamiento. El autor considera que es razonable vigilar a las mujeres con menstruaciones normales y que tienen concentraciones de prolactina menores a 100 ng/ml. Debe utilizarse tratamiento con progestágenos para inducir menstruaciones regulares en las pacientes con oligomenorrea. En las enfermas que no responden a los progestágenos deberá medirse la concentración plasmática de estradiol y realizar estudios de densitometría ósea. Es mejor indicar a estas pacientes que no responden que deben iniciar tratamiento con bromocriptina .

La hipófisis posterior

La hipófisis posterior está compuesta por porciones terminales de neuronas que se originan en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. La vasopresina (AVP u hormona antidiurética HAD) y la oxitocina son sintetizadas en el hipotálamo como parte de un gran complejo molecular precursor que incluye proteínas asociadas llamadas neurofisinas. La molécula precursora es procesada durante su movimiento a lo largo del axón de la célula nerviosa. Después la vasopresina y la oxitocina son almacenadas en la hipófisis posterior y liberadas en respuesta a los estímulos apropiados. El primer ensayo satisfactorio de AVP [*ver figura 6*] ha demostrado lo siguiente:⁵³

Figura 6
Osmolaridad y vasopresina

1. El adulto normal con una osmolaridad sérica de 287 ± 5 mOsm/kg tiene una concentración plasmática de AVP entre 1 y 2 pg/ml.
2. Un incremento de uno por ciento en la osmolaridad provoca un cambio de 1 pg/ml en la concentración plasmática de AVP. La sensibilidad y, en menor grado, el umbral de la respuesta de AVP a un cambio en la tonicidad muestra una variabilidad considerable entre un individuo y otro, por lo menos parte de esta variación es hereditaria.⁵⁴
3. El cambio de 1 pg/ml en la AVP aumenta la concentración urinaria alrededor de 200 mOsm/kg; por lo tanto, un cambio de 3 a 4 por ciento en la osmolaridad sérica aumentará la concentración urinaria 600 a 800 mOsm/kg, o de muy diluida a con máxima concentración.
4. En la persona normal la tonicidad está balanceada en el punto medio, con cambios en cualquier dirección que alteran en forma directa la liberación de AVP y la concentración urinaria.
5. La insuficiencia cardíaca congestiva disminuye el umbral osmótico para la liberación de AVP, mientras que el envejecimiento y otros factores disminuyen la sensibilidad de la liberación de AVP (i.e., la velocidad de liberación de AVP por unidad de cambio en la osmolaridad).

6. Los cambios leves en el volumen y presión sanguíneos (i.e., de menos del 10 por ciento) no afectan la liberación de AVP en forma significativa, pero cambios mayores sí. La hipotensión y la hipovolemia estimulan la liberación de AVP al disminuir el umbral osmótico, la hipertensión y la hipovolemia inhiben la liberación al aumentar el umbral. Estas influencias son mediadas por barorreceptores que tienen sus terminales aferentes en la aurícula izquierda.

7. La náusea, pero no el vómito, es un estímulo potente para la liberación de AVP, y aumenta la concentración plasmática hasta 1,000 veces el valor requerido para una antidiuresis máxima. Sin embargo, el dolor no es un estímulo importante para la liberación de AVP.

8. Muchas vías neurales influyen en la liberación de AVP en respuesta a estímulos no osmóticos. Por lo general, las vías adrenérgicas alfa estimulan y las vías adrenérgicas beta inhiben la liberación de AVP.

Las principales alteraciones en la secreción de AVP consisten en la deficiencia parcial o completa (diabetes insípida) y el síndrome de secreción excesiva inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). En este capítulo se analizan los síndromes de deficiencia de vasopresina.

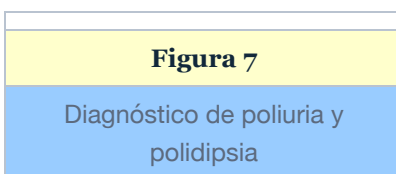
DIABETES INSÍPIDA

La poliuria es un problema clínico frecuente.⁵⁵ Un paciente que tiene un gran volumen de diuresis suele tener una de tres alteraciones: una diuresis osmótica, resistencia a la vasopresina o secreción deficiente de HAD.⁵⁶ La causa más común de diuresis osmótica es la glucosuria, síntoma característico de la diabetes mellitus. La resistencia a la vasopresina (i.e., diabetes insípida nefrogénica) ocurre en ciertas formas de daño renal crónico, después de la liberación de una obstrucción urinaria y como un padecimiento hereditario. Se han identificado defectos genéticos en el receptor renal de AVP.^{57,58} La deficiencia de HAD (i.e., diabetes insípida neurogénica) refleja una alteración funcional o estructural de las neuronas supraópticas del hipotálamo que secretan la hormona. De nuevo, en la actualidad se conocen defectos genéticos en la secreción de la AVP.^{59,60} Dos datos clave (inicio súbito de la poliuria y preferencia por bebidas heladas) sugieren deficiencia de HAD. Sin embargo, la diabetes insípida neurogénica debe diferenciarse de la polidipsia primaria porque la ingesta excesiva de agua también causa poliuria y supresión de la secreción de vasopresina.

Diagnóstico

Por lo general la diabetes insípida neurógena y nefrogénica pueden distinguirse por medio de pruebas clínicas [ver figura 7]. El paciente es privado de agua hasta que se pierde el 3 a 5 por ciento del peso corporal y la tonicidad sérica es mayor de 295 mOsm/kg. Si la poliuria desaparece y la concentración urinaria es mayor de 500 mOsm/kg, la secreción de HAD es adecuada. Si persisten la poliuria y la orina diluida (< 300 mOsm/kg), se administran 20 µg de acetato de desmopresina (DDAVP) por vía inhalada, en forma alterna, pueden administrarse 300 µU de AVP por vía intravenosa. Si la diuresis disminuye y su

concentración aumenta puede inferirse que existe deficiencia de HAD. Sin embargo, si el plasma se concentra y la orina permanece diluida a pesar de la administración de DDAVP, se diagnostica diabetes insípida nefrogénica.



Deben tenerse en cuenta algunas precauciones cuando se realicen pruebas de deshidratación. Primero, el término de diabetes insípida parcial describe a un paciente que, al estar sediento, alcanza una concentración urinaria mayor que la osmolaridad del plasma pero menor que la obtenida después de la administración de hormona antidiurética. Las pruebas funcionales pueden ser confusas en pacientes con diabetes insípida neurogénica o nefrogénica parciales. En estos pacientes, que tienen concentraciones urinarias entre 300 y 500 mOsm/kg, la medición de la concentración plasmática de AVP puede ser muy útil. Una concentración alta de AVP en presencia de plasma concentrado y orina relativamente diluida indica diabetes insípida nefrogénica; un valor bajo indica deficiencia de la hormona. Por el contrario, la resistencia parcial a la vasopresina puede ser causada por polidipsia crónica, con dilución secundaria de la concentración medular en el riñón. Si estos pacientes controlan su ingesta excesiva de agua, recuperarán la concentración medular renal normal y, al mismo tiempo, una respuesta normal a la vasopresina. Por último, la privación de agua produce menos sed en ancianos que en jóvenes.⁶¹ Los hombres mayores de 80 años deben ser vigilados con cuidado después de la prueba para asegurarse de que ingieran cantidades adecuadas de agua.

Los granulomas, los traumatismos, las infecciones y otros procesos infiltrativos pueden producir diabetes insípida. Es raro que los tumores metastásicos causen insuficiencia en otras glándulas endócrinas, pero los tumores que se originan del pulmón, mama y otros órganos pueden producir insuficiencia en la hipófisis posterior. La sensibilidad de la IRM ha afinado en forma considerable el esquema diagnóstico de la diabetes insípida.⁶²

La diabetes insípida puede desarrollarse en forma súbita después de un traumatismo externo o una neurocirugía. En este caso la poliuria diluida con un nivel de sodio sérico mayor de 145 mEq/L permite el diagnóstico presuntivo y debe administrarse de inmediato DDAVP parenteral.⁶³ Por el contrario, debe esperarse hiponatremia por aumento en la secreción de AVP después de la cirugía transesfenoidal, por lo que se vigilará el sodio sérico.⁶⁴

Se han notificado casos de diabetes mellitus central y de diabetes insípida súbita y fatal en mujeres jóvenes con hiponatremia posoperatoria que no fue tratada en forma agresiva. La patogenia de este padecimiento no se conoce, pero la secuencia patológica incluyó edema cerebral y herniación, compresión del tercer par craneal, infarto hipóxico de la hipófisis e hipotálamo, paro respiratorio y coma.

La rapidez del deterioro en estas pacientes indica que la hiponatremia en estos casos debe ser corregida de inmediato, aunque la dilatación pupilar fija, secundaria a la compresión del nervio oculomotor, puede sugerir muerte cerebral.⁶⁵

Tratamiento

Existen varios esquemas de tratamiento para la diabetes insípida.⁶⁶ Si la poliuria es leve y no interfiere con el sueño, no se requiere tratamiento. La cloropropamida potencializa el efecto de la vasopresina sobre la capacidad de concentración renal y puede ser utilizada para tratar la diabetes insípida parcial. Se administra en una dosis de 250 a 375 mg una vez al día y suele no producir hipoglucemia en las personas normales. Sin embargo, si los pacientes no comen en forma regular o si tienen insuficiencia hipofisiaria anterior no sospechada, la cloropropamida puede ser peligrosa.

Para los pacientes con diabetes insípida severa, el tanato de vasopresina en aceite, 5 unidades cada 2 a 4 días por vía intramuscular, proporciona un control excelente de la poliuria y la polidipsia. Es conveniente permitir que el efecto antidiurético desaparezca y se presente poliuria antes de administrar la siguiente dosis, si no la hiponatremia es una complicación frecuente. Esta precaución es importante, en especial después de una neurocirugía, en la que puede ocurrir una secuencia trifásica de deficiencia de AVP, exceso de AVP y nuevamente deficiencia. El tratamiento estándar previo de la diabetes insípida ha sido remplazado por la administración intranasal u oral de DDAVP. La administración intranasal de DDAVP en el tratamiento de la diabetes insípida es eficaz, no tóxica y no irritativa. Las tabletas de DDAVP, en dosis de 0.1 a 0.2 mg una a tres veces al día, es el tratamiento más novedoso para la diabetes insípida. Todos los pacientes con diabetes insípida deben ser advertidos de que en circunstancias de pérdida extrema de agua o en momentos de inconciencia están expuestos a un riesgo importante, a menos de que sean atendidos por un médico que sepa que padecen esta enfermedad.

Síndromes de neoplasias endócrinas múltiples

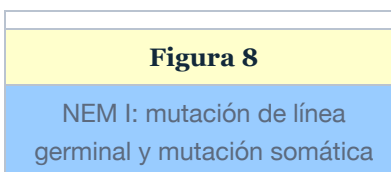
Varios síndromes hereditarios afectan a múltiples glándulas endócrinas en distintos patrones.⁶⁷ La neoplasia endócrina múltiple tipo I (NEM I) incluye diversas alteraciones de la hipófisis anterior, las paratiroides y los islotes pancreáticos. Las familias afectadas muestran una alta incidencia de úlcera péptica y una frecuencia irregular y baja de otras lesiones somáticas y endócrinas. Las siguientes lesiones son las principales alteraciones endócrinas:

1. Hipófisis: adenomas o hiperplasia de las células acidófilas o cromóforas, con acromegalia, hiperprolactinemia o hipopituitarismo. La función endócrina puede ser normal.
2. Paratiroides: se han notificado adenomas, adenomas múltiples, hiperplasia y carcinoma de las paratiroides, el hiperparatiroidismo es la alteración endócrina más frecuente en los pacientes con NEM I. La afección paratiroidea suele frustrar los esfuerzos del patólogo y del cirujano para distinguir entre los adenomas y la hiperplasia, porque ambos padecimientos pueden ocurrir en la misma familia.

3. Páncreas: pueden ocurrir adenomas, hiperplasia y carcinomas en cualquiera de las células de los islotes pancreáticos. Los síndromes endócrinos resultantes incluyen hiperinsulinismo, hipergastrinemia (se produce un síndrome de Zollinger-Ellison), cólera pancreática y otras alteraciones menos bien definidas.

La NEM I se hereda en forma autosómica dominante, pero sólo en raras ocasiones se manifiesta antes de la pubertad. El hiperparatiroidismo es la manifestación endócrina espontánea más frecuente, aunque algunas series indican que el escrutinio prospectivo de los familiares de primer orden permite detectar lesiones pancreáticas o hipofisiarias antes del comienzo del hiperparatiroidismo.^{68,69} Sin embargo, no se sabe si estas series son típicas.

La genética y las bases moleculares de la NEM I son especialmente interesantes. La expresión del rasgo varía mucho entre los individuos y familias. De acuerdo con la teoría de dos etapas de la carcinogénesis de Knudson,⁷⁰ los cánceres hereditarios son ocasionados por una mutación en una célula germinal que crea la predisposición, y una mutación en una célula somática que origina la manifestación clínica. La comparación entre las secuencias de ADN de los tumores paratiroides y pancreáticos con las de los leucocitos de sangre periférica y otros tejidos de pacientes con NEM I demuestra pérdida de un segmento de la banda q13 del cromosoma 11 en los tumores.⁷¹⁻⁷³ Se considera (aunque no ha podido demostrarse con las técnicas actuales) que la lesión hereditaria es una mutación en el locus q13 en un miembro del par cromosómico 11 y que este defecto existe en todos los tejidos del organismo [*ver figura 8*]. Al parecer, el gen en el locus q13 del cromosoma 11 codifica un producto supresor de tumores. Cuando se pierde el locus q13 del segundo miembro del par cromosómico 11, el cambio produce pérdida de la heterocigocidad, y la deficiencia homocigota de la proteína supresora de tumores permite que se desarrollen cánceres. A diferencia de los tumores de la NEM II, los tumores en los pacientes con NEM I no requieren de una hiperplasia subyacente para su aparición. Sin embargo, la presencia de hiperplasia paratiroidea y de mitógenos paratiroides en algunos pacientes con NEM I parecen sugerir que, como en la NEM II, la hiperplasia precede a la neoplasia. También es de interés que algunos adenomas paratiroides aislados muestran el mismo defecto clonal en el segmento q13 del cromosoma 11.⁷⁴



La aparición tardía y las manifestaciones inespecíficas de la NEM I originan una pregunta clínica muy importante: ¿Debe considerarse la búsqueda de otros signos en un paciente que tenga alguna de las características clínicas de la NEM I? Esta investigación debe ser mínima si el índice de sospecha no es alto. Por ejemplo, en un paciente con un adenoma paratiroideo curado por cirugía existen pocos motivos para realizar evaluaciones adicionales. Sin embargo, si se encuentra hiperplasia paratiroidea, existe

afección de otra glándula endócrina o la historia familiar incluye un segundo individuo afectado, deberá realizarse un estudio formal de otras glándulas y de los otros miembros de la familia. Los familiares de primer orden tienen un 50 por ciento de riesgo de la enfermedad. Deberá realizarse un pedigrée detallado, informando a todos los familiares del riesgo. Los enfoques de investigación varían, pero el autor sugiere medir por lo menos las concentraciones séricas de calcio, prolactina y glucosa. Estas pruebas deberán repetirse en intervalos de una a dos veces por año, comenzando desde los 15 años de edad. La detección temprana permite realizar un tratamiento más eficaz y disminuir la morbilidad de la familia.

Aunque el gen de la NEM I no ha sido clonado, la asociación genética con secuencias en el cromosoma 11 permite realizar estudios predictivos en las personas afectadas.⁷⁵⁻⁷⁷ Este enfoque es tanto más importante como presionante en la NEM II, pero en las familias con NEM I los familiares afectados pueden detectarse con el seguimiento adecuado.

La ausencia de historia familiar no obvia la investigación en busca de una NEM I. Las mutaciones de novo son responsables de casi el 50 por ciento de los casos de este padecimiento. Cuando ocurren casos espontáneos, solo los hijos de los pacientes, y no los padres o hermanos, tienen mayor riesgo de NEM I.

Por último, puede ocurrir NEM I en asociación con el síndrome de Zollinger-Ellison, ya sea en un individuo o en una familia afectada. Si la historia familiar sugiere síndrome de Zollinger-Ellison, deberá incluirse la gastrina sérica en el escrutinio. La hipercalcemia del hiperparatiroidismo puede exagerar los síntomas y las alteraciones secretoras del síndrome de Zollinger-Ellison.

La neoplasia endócrina múltiple de tipo II, o NEM II (que incluye feocromocitomas, carcinomas medulares de tiroides y adenomas o hiperplasia paratiroidea), se analiza en otra parte de la obra.

Interacciones entre el sistema endócrino y el inmunológico

Existen muchas interacciones entre el sistema inmunológico y el endócrino. El cortisol es una sustancia antiinflamatoria importante y su producción constituye una de las principales respuestas del organismo al estrés. Tanto la hormona liberadora de corticotropina como la AVP tienen efectos proinflamatorios, pero ambas causan mayor producción de cortisol. Por lo menos cuatro citocinas influyen en la inflamación aguda: la interleucina-1 (IL-1), la IL-6, el factor de necrosis tumoral- α y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). Las primeras tres son proinflamatorias, pero el IL-1ra es un freno a la respuesta inflamatoria. El efecto neto de las citocinas y las respuestas relacionadas consiste en inducir un estado del 'todo enfermo', una condición de alteración eutiroidea, hipogonadal, diabetogénica que se manifiesta más por alteraciones de laboratorio que por un reto terapéutico clínicamente significativo. La importancia de estos cambios y de las interacciones inmuno-endócrinas se estudia con gran interés.^{78,79}

Figura 1 Carol Donner.

Figuras 2 y 3 Alan Iselin.

Figuras 4 y 8 Tom Moore.

Figura 5 Al Miller.

Figura 6 Hank Iken.

Bibliografía

1. Molitch ME: Neuroendocrinology. Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Frohman LA, Eds. McGraw-Hill, New York, 1995, p 221
2. Veldhuis JD: Pulsatile hormone release as a window into the brain's control of the anterior pituitary gland in health and disease: implications and consequences of pulsatile luteinizing hormone secretion. Endocrinologist 4:454, 1994
3. Conn PM, Crowley WF Jr: Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. Annu Rev Med 45:391, 1994 [PMID 8198390]
4. Frohman LA: Diseases of the anterior pituitary. Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Frohman LA, Eds. McGraw-Hill, New York, 1995, p 289
5. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinologist 7(suppl):1S, 1997
6. Orth DN: Cushing's syndrome. N Engl J Med 332:791, 1995

7. Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, et al: Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 83:63, 1998
8. Young WF Jr, Scheithauer BW, Kovacs KT, et al: Gonadotroph adenoma of the pituitary gland: a clinicopathologic analysis of 100 cases. *Mayo Clin Proc* 71:649, 1996 [PMID 8656706]
9. Yen SSC: Female hypogonadotropic hypogonadism: hypothalamic amenorrhea syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:29, 1993
10. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, et al: The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4388, 1996
11. Vance ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med* 330:1651, 1994
12. Dash RJ, Gupta V, Suri S: Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed sellar tomography. *Aust NZ J Med* 23:26, 1993
13. Vance ML: The empty sella. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:38, 1997
14. . Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 328:87, 1993 [PMID 8416438]
15. Shalet SM: Radiation and pituitary dysfunction (editorial). *N Engl J Med* 328:131, 1993
16. Sklar CA, Constine LS: Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1113, 1995 [PMID 7713777]
17. Reversible hypopituitarism (editorial). *Lancet* 337:276, 1991

18. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 83:379, 1998
19. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al: Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 83:382, 1998
20. Mannakkara JV, Datta-Chaudhuri M: Recognizing pituitary insufficiency in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 39:273, 1991 [PMID 2005342]
21. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, et al: The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 19:203, 1998 [PMID 9570037]
22. Bardin CW, Swerdloff RS, Santen RJ: Androgens: risks and benefits. *J Clin Endocrinol Metab* 73:4, 1991
23. Riedel M, Brabant G, Rieger K, et al: Growth hormone therapy in adults: rationales, results, and perspectives. *Exp Clin Endocrinol* 102:273, 1994 [PMID 7813598]
24. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, et al: The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1169, 1996 [PMID 8772595]
25. Bouillanne O, Rainfray M, Tissandier O, et al: Growth hormone therapy in elderly people: an age delaying drug? *Fund Clin Pharm* 10:416, 1996
26. Levy A, Lightman SL: The pathogenesis of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:559, 1993 [PMID 8334742]
27. King JT Jr, Justice AC, Aron DC: Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3625, 1997 [PMID 9360517]
28. Wilson CB: Surgical management of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2381, 1997
29. Tran LM, Blount L, Horton D, et al: Radiation therapy of pituitary tumors: results in 95 cases. *Am J Clin Oncol* 14:25, 1991 [PMID 1987733]

30. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, et al: Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 79:348, 1994
31. Bills DC, Meyer FB, Laws ER Jr, et al: A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 33:602, 1993 [PMID 8232799]
32. Fraioli B, Esposito V, Palma L, et al: Hemorrhagic pituitary adenomas: clinicopathological features and surgical treatment. *Neurosurgery* 27:741, 1990 [PMID 2259404]
33. Glick RP, Tiesi JA: Subacute pituitary apoplexy: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Neurosurgery* 27:214, 1990 [PMID 2385339]
34. Matthews LS: Molecular biology of growth hormone receptors. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2:176, 1991
35. Scanlon MF, Issa BG, Dieguez C: Regulation of growth hormone secretion. *Horm Res* 46:149, 1996
36. Jaffe CA, Friberg RD, Barkan AL: Suppression of growth hormone (GH) secretion by a selective GH-releasing hormone (GHRH) antagonist: direct evidence for involvement of endogenous GHRH in the generation of GH pulses. *J Clin Invest* 92:695, 1993 [PMID 8349808]
37. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE: Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 115:527, 1991
38. Hartman ML, Pincus SM, Johnson ML, et al: Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release. *J Clin Invest* 94:1277, 1994 [PMID 8083369]
39. Ho KKY, Weissberger AJ: Characterization of 24-hour growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:75, 1994
40. Barkan A: Controversies in the diagnosis and therapy of acromegaly. *Endocrinologist* 7:300, 1997
41. Colao A, Merola B, Ferone D, et al: Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2777, 1997
42. Frohman LA: Acromegaly: what constitutes optimal therapy? (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 81:443, 1996
43. Clayton RN, Wass JAH: Pituitary tumours: recommendations for service provision and guidelines for management of patients. *J R Coll Physicians Lond* 31:628, 1997 [PMID 9409495]

44. Rudman D, Mattson DE: Serum insulin-like growth factor I in healthy older men in relation to physical activity. *J Am Geriatr Soc* 42:71, 1994 [PMID 8277119]
45. Hodes RJ: Frailty and disability: can growth hormone or other trophic agents make a difference? *J Am Geriatr Soc* 42:1208, 1994
46. Corpas E, Harman SM, Blackman MR: Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 14:20, 1993 [PMID 8491152]
47. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM: Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 81:460, 1996 [PMID 8636250]
48. Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA: Prolactin disorders. *Fertil Steril* 67:215, 1997
49. Sarapura V, Sclaff WD: Recent advances in the understanding of the pathophysiology and treatment of hyperprolactinemia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 5:360, 1993 [PMID 8329652]
50. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C: Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 82:996, 1997
51. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 331:904, 1994 [PMID 7915824]
52. Brue T, Pellegrini I, Priou A, et al: Prolactinomas and resistance to dopamine agonists. *Horm Res* 38:84, 1992 [PMID 1306523]
53. Robertson GL: Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl* 21:S20, 1987
54. Zerbe RL, Miller JZ, Robertson GL: The reproducibility and heritability of individual differences in osmoregulatory function in normal human subjects. *J Lab Clin Med* 117: 51, 1991
55. Singer I, Oster JR, Fishman LM: The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 157:1293, 1997 [PMID 9201003]
56. Robertson GL: Posterior pituitary. *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Frohman LA, Eds. McGraw-Hill, New York, 1995, p 385
57. Holtzman EJ, Harris HW Jr, Kolakowski LF Jr, et al: Brief report: a molecular defect in the vasopressin V2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 328:1534, 1993 [PMID 8479490]
58. Merendino JJ Jr, Spiegel AM, Crawford JD, et al: Brief report: a mutation in the vasopressin V2-receptor gene in a kindred with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 328:1538, 1993 [PMID 8479491]

59. McLeod JF, Kovacs L, Gaskill MB, et al: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a signal peptide mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 77:599A, 1993
60. Miller WL: Molecular genetics of familial central diabetes insipidus (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 77:592, 1993
61. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, et al: Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 311:753, 1984 [PMID 6472364]
62. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W: MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 12:533, 1991 [PMID 2058510]
63. Buonocore CM, Robinson AG: The diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:411, 1993 [PMID 8325295]
64. Sane T, Rantakari K, Poranen A, et al: Hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1395, 1994 [PMID 7962334]
65. Fraser CL, Arieff AI: Fatal central diabetes mellitus and insipidus resulting from untreated hyponatremia: a new syndrome. *Ann Intern Med* 112:113, 1990 [PMID 2294815]
66. Robinson AG, Verbalis JG: Diabetes insipidus. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:1, 1997 [PMID 9174688]
67. Schimke RN: Multiple endocrine neoplasia: how many syndromes? *Am J Med Genet* 37:375, 1990
68. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, et al: Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 73:281, 1991
69. Shepherd JJ: The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1: highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg* 126:935, 1991
70. Knudson AG Jr, Strong LC, Anderson DE: Heredity and cancer in man. *Progress in Medical Genetics* 9:113, 1973
71. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, et al: Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med* 321:213, 1989 [PMID 2568586]
72. Brandi ML: Multiple endocrine neoplasia type 1: general features and new insights into etiology. *J Endocrinol Invest* 14:61, 1991

73. Beckers A, Abs R, Reyniers E, et al: Variable regions of chromosome 11 loss in different pathological tissues of a patient with multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1498, 1994 [PMID 7962349]
74. Bale AE, Norton JA, Wong EL, et al: Allelic loss on chromosome 11 in hereditary and sporadic tumors related to familial multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Res* 51: 1154, 1991 [PMID 1671755]
75. Thakker RV: The role of molecular genetics in screening for multiple endocrine neoplasia type I. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:117, 1994
76. Larsson C, Nordenskjold M: Family screening in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Ann Med* 26:191, 1994 [PMID 7915525]
77. Skogseid B, Rastad J, Oberg K: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:1, 1994 [PMID 7913018]
78. Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332:1351, 1995
79. Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 329:1246, 1993
80. Weitzman ED: Circadian rhythms and episodic hormone secretion in man. *Annu Rev Med* 27:225, 1976
81. Robertson GL, Shelton RL, Athar S: The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 10:27, 1976
82. Daughaday WH: The adenohypophysis. *Textbook of Endocrinology*, 5th ed. Williams RH, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1974

Figuras

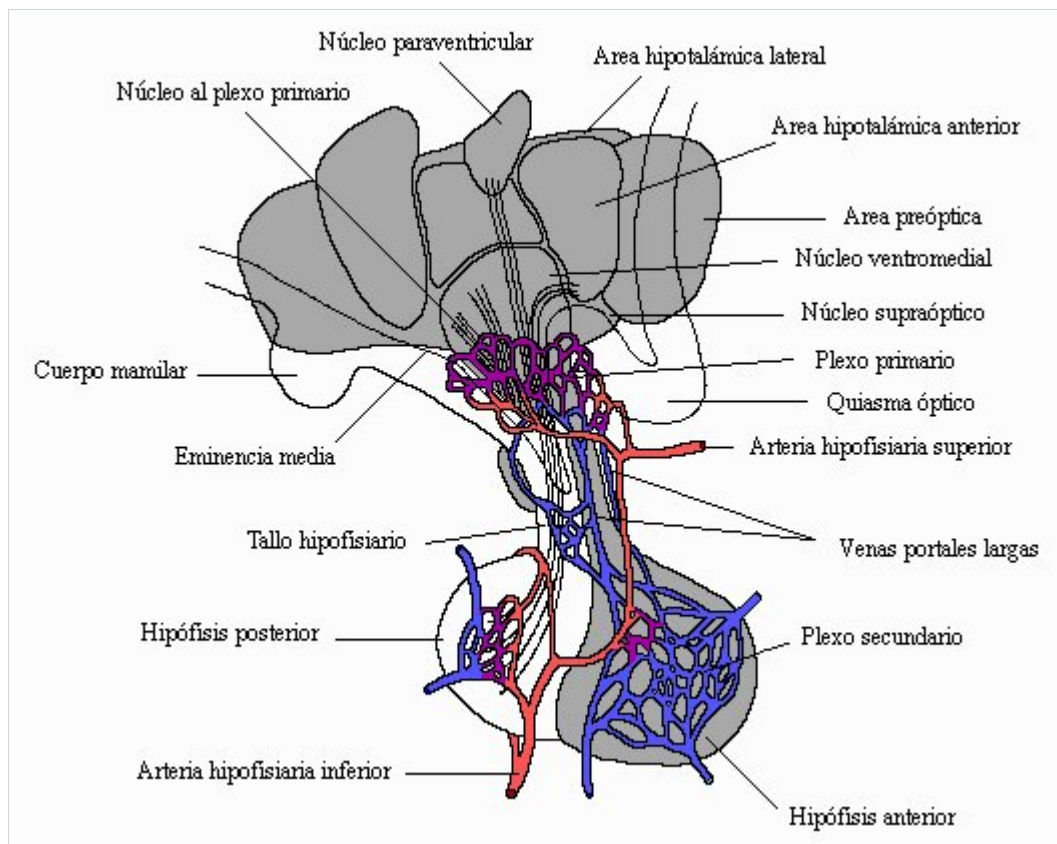


Figura 1 Anatomía hipofisiaria La hipófisis anterior y el hipotálamo están comunicados por medio de la vasculatura hipofisiaria portal. Las hormonas liberadoras o inhibidoras secretadas por las neuronas hipotalámicas entran al plexo primario de la vasculatura portal hipofisiaria. Circulan hacia las venas portales largas en el tallo hipofisiario hacia el plexo secundario, una red capilar que envuelve las células de la hipófisis anterior. Las células de la hipófisis anterior secretan sus hormonas en respuesta a las hormonas liberadoras. Debido a que ni el hipotálamo ni la hipófisis están aislados por la barrera hematoencefálica, las señales de retroalimentación tienen acceso directo a ambos sitios de control. La hipófisis posterior está formada por las porciones terminales de neuronas que se originan en el hipotálamo.

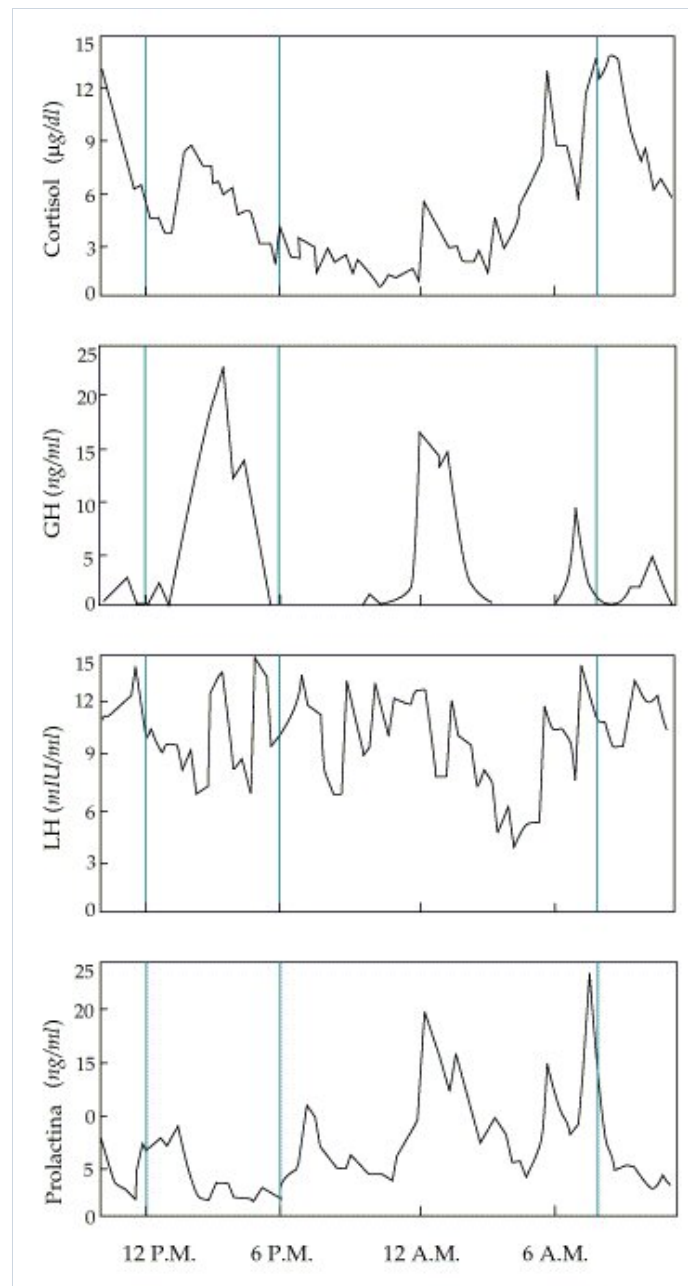


Figura 2 Secreción de hormonas hipofisiarias La secreción de las hormonas hipofisiarias es pulsátil, más que continua, y depende mucho de los ritmos biológicos. Este hecho se demuestra al graficar la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior durante un ciclo de 24 horas en una mujer de 21 años de edad al principio de su ciclo menstrual. Las concentraciones de cortisol reflejan la secreción pulsátil de ACTH, que alcanza su máximo a las 6.00 A.M., cuando el ritmo diurno normal llega a su apex. El cortisol-ACTH, la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina tienen patrones de secreción relacionados con el sueño. Esta correlación con el sueño también existe para la secreción de la hormona luteinizante (LH) durante la pubertad, pero no en la edad adulta. 80

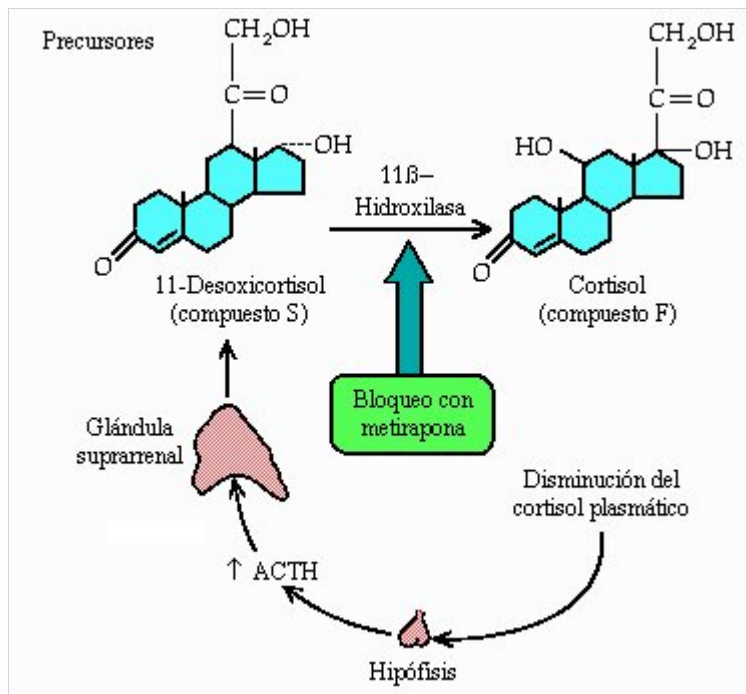


Figura 3 Bloqueo hormonal con metirapona Debido a que bloquea la síntesis de cortisol, la metirapona puede ser usada para probar la reserva de ACTH. En condiciones normales, la disminución en el cortisol plasmático estimula la liberación de ACTH de la hipófisis. La ACTH activa la producción suprarrenal de precursores del cortisol como el 11-desoxicortisol (compuesto S) que, a través de la acción de la enzima 11 β-hidroxilasa, se convierte en cortisol (compuesto F). Los mayores niveles de cortisol sirven para detener la producción de ACTH. Sin embargo, la metirapona bloquea la acción de la 11 β-hidroxilasa, por lo que las concentraciones de cortisol no aumentan. Por lo tanto, si la reserva hipofisiaria de ACTH es normal, la concentración plasmática de compuesto S aumentará a un valor mayor de 10 µg/dl.

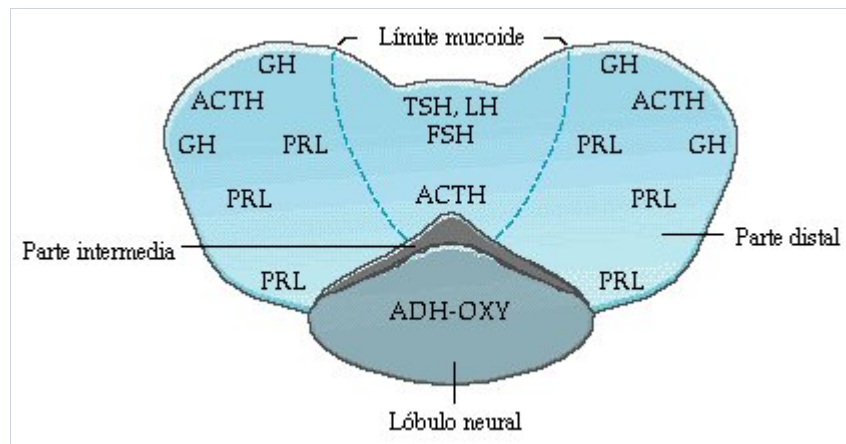


Figura 4 Glándula hipófisis La distribución de las células secretoras de hormonas dentro de la glándula hipófisis indica los sitios en que ocurrirán los tumores. (HAD-OXI - hormona antidiurética y oxitocina)

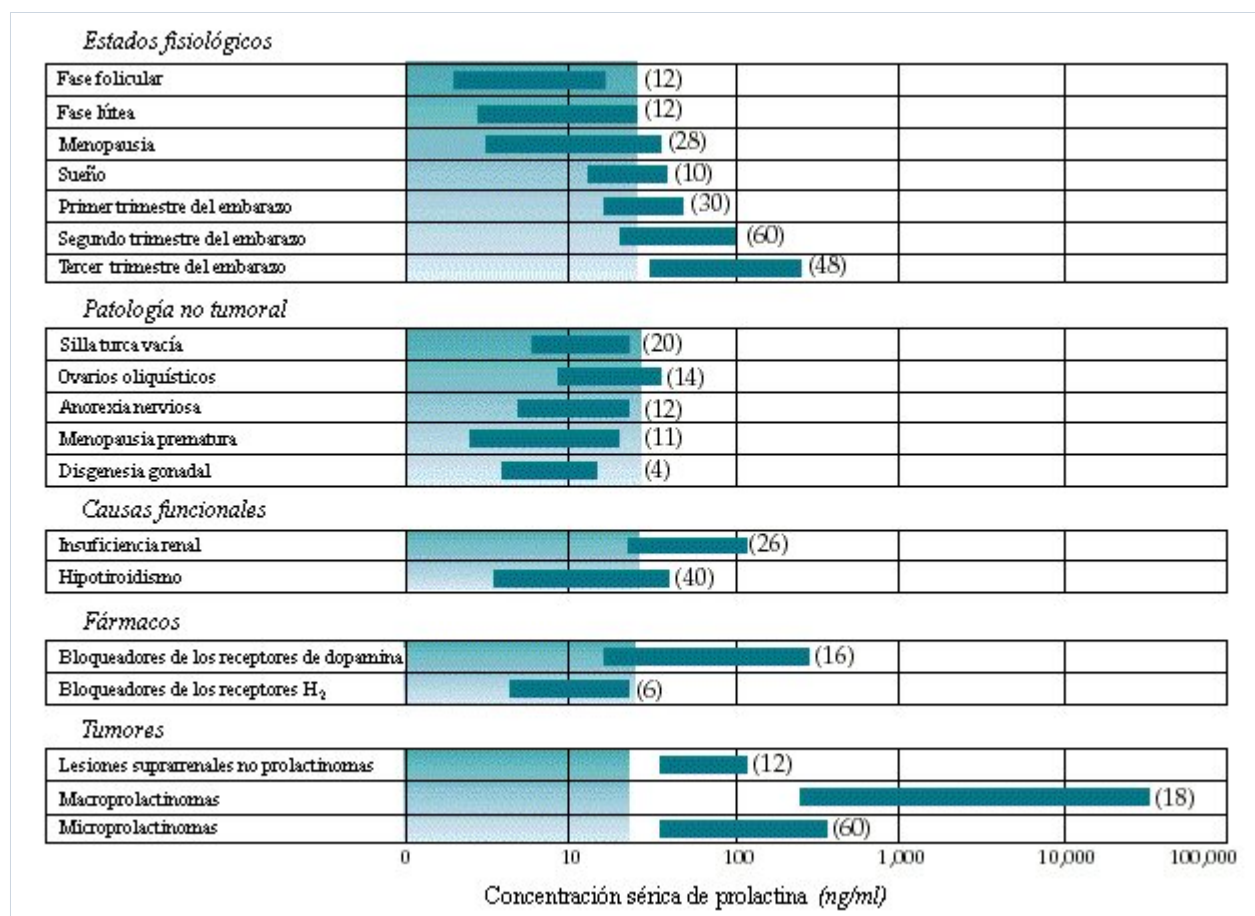


Figura 5 Niveles de prolactina en varias circunstancias. Un estudio a gran escala, que incluyó 439 individuos, mostró que el embarazo es el único estado fisiológico en el que las concentraciones de prolactina están elevadas en forma significativa en relación con su rango normal, que es menor de 25 ng/ml (área azul). La longitud de la barra gris indica el rango de las concentraciones de prolactina observadas en cada categoría de pacientes, y los números en paréntesis señalan el número de individuos de cada grupo. Una concentración de prolactina por arriba de 30 ng/ml en ausencia de insuficiencia renal o del uso de ciertos medicamentos es muy sugestiva de un prolactinoma; la hiperprolactinemia asociada a una silla turca aparentemente vacía puede indicar la presencia de un microprolactinoma. 81

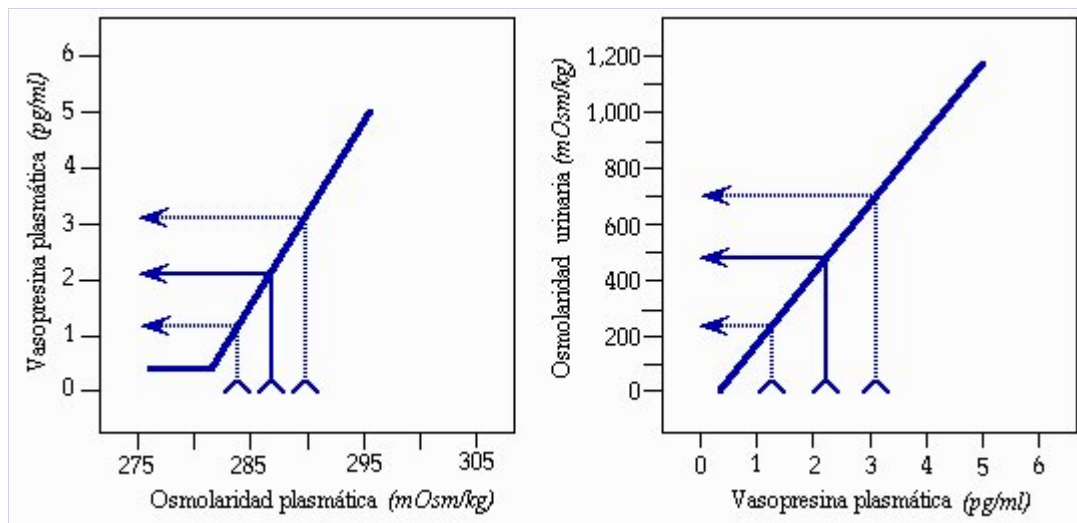


Figura 6 Osmolaridad y vasopresina Se muestra la relación entre la tonicidad sérica y urinaria y la vasopresina plasmática. En la gráfica de la izquierda, la tonicidad plasmática basal normal es de alrededor de 287 mOsm/kg (flecha continua). Los pequeños aumentos o disminuciones (flechas discontinuas) originan cambios proporcionales en la vasopresina plasmática. En la gráfica de la derecha puede observarse que pequeños aumentos o disminuciones en la vasopresina plasmática producen cambios importantes en la concentración urinaria.

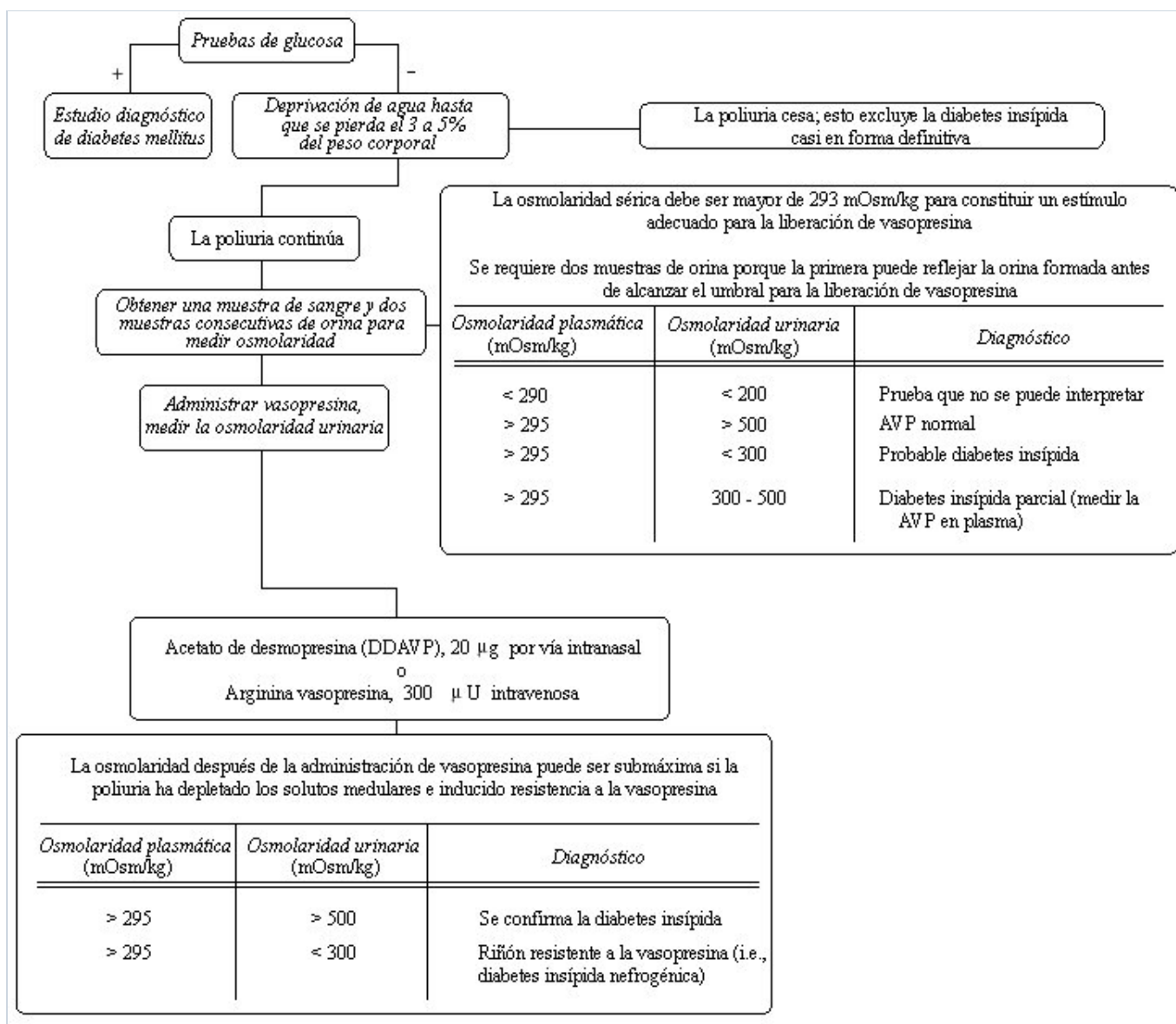


Figura 7 Diagnóstico de poliuria y polidipsia. Se muestra en este algoritmo el diagnóstico diferencial de la poliuria y polidipsia. Nota: Esta prueba se realiza en pacientes con una osmolaridad sérica de menos de 290 mOsm/kg. No es posible la deshidratación cuando la osmolaridad sérica es mayor de 290 mOsm/kg (sodio sérico > 142). Debe medirse la osmolaridad urinaria en forma simultánea, si está diluida, la respuesta a la vasopresina administrada debe determinarse en forma directa.

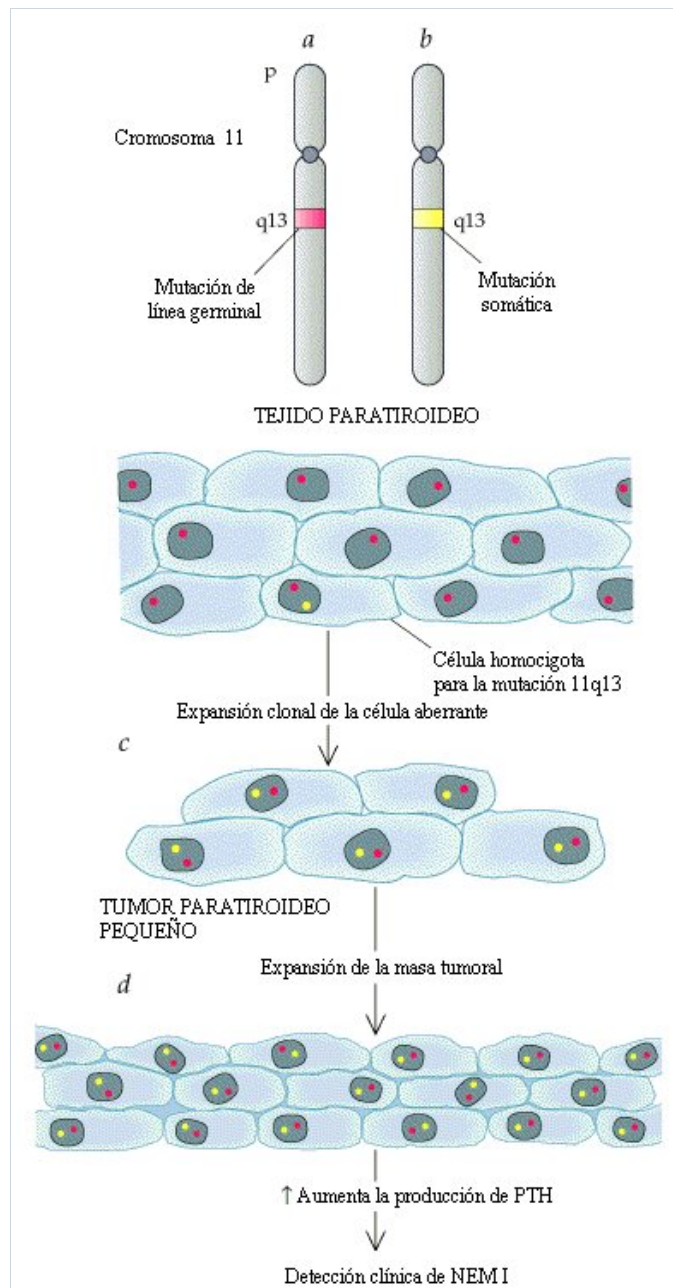


Figura 8 NEM I: mutación de línea germinal y mutación somática Se piensa que el defecto genético que predispone al desarrollo de la NEM I es una mutación de línea germinal en el locus q13 del cromosoma 11. Esta mutación existe en todas las células del organismo, incluyendo los leucocitos, células epiteliales paratiroides y hepatocitos (a). Sin embargo, antes de que este defecto pueda causar un padecimiento clínico, debe ocurrir una mutación somática en el mismo locus en el cromosoma homólogo (b). Esta mutación puede presentarse como resultado de una mitosis no disyuncional, recombinación mitótica o de una mutación puntiforme. Se considera que el gen en el locus q13 codifica una proteína supresora de tumores, y la pérdida de la heterocigocidad en este sitio permite que la célula afectada escape de las restricciones normales. Ocurre entonces expansión clonal de las células aberrantes, causando la formación de un adenoma (c). En la NEM I, la célula afectada por la mutación somática puede estar en las paratiroides (ejemplo aquí mostrado), en el páncreas o en la hipófisis anterior. Al aumentar la masa tumoral (d), ocurre sobreproducción de la hormona natural (en este caso PTH), causando los síntomas clínicos.

VI PARATIROIDES

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Los trastornos de las paratiroides solían considerarse raros, difíciles de diagnosticar y frustrantes en cuanto a tratamiento. Sin embargo, las técnicas diagnósticas y quirúrgicas modernas han demostrado que son comunes y susceptibles de tratarse.

Fisiología de la regulación del calcio

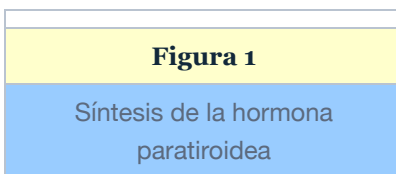
Los niveles de calcio en el líquido extracelular y los reservorios óseos son controlados principalmente por la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitrol (la forma activa de la vitamina D) [ver tabla 1]. Las hormonas calcitonina y proteína relacionada a la PTH son activas en niños y en casos patológicos, pero tienen escaso papel fisiológico en los adultos.

Tabla 1 Nombres de los metabolitos nativos de la vitamina D	
Metabolito nativo	Nombre
Caldifediol	25-(OH)D ₃
Calcitriol	1,25-(OH) ₂ D ₃
Colecalciferol	Vitamina D ₃

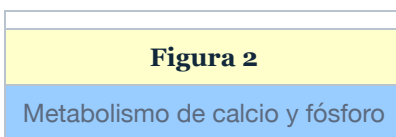
HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es sintetizada inicialmente como parte de una molécula más grande, pre-pro-PTH, que es inmediatamente acortada a pro-PTH. Aunque la pro-PTH tiene una vida más prolongada que su precursora, ninguna de las moléculas es liberada fuera de la glándula y ninguna es biológicamente activa.¹ Sin embargo, la ruptura enzimática de pro-PTH deja en libertad a la PTH para su liberación a la circulación, donde es desdoblada por lo menos en dos porciones por los tejidos periféricos, principalmente el hígado y el riñón [ver figura 1]. Además, la paratiroides libera algunos fragmentos de la hormona. De esta forma, la PTH circulante incluye tres moléculas: la molécula completa, el fragmento

amino-terminal con una vida media corta y el fragmento carboxi-terminal con una vida media más larga. Sólo la molécula completa y el fragmento amino-terminal son biológicamente activos.²



La síntesis de PTH y su liberación están controlados principalmente por los niveles séricos de calcio: un valor bajo estimula, y uno alto suprime la síntesis y liberación hormonal² [ver figura 2]. Una cifra sérica elevada de fósforo por la disminución del calcio también estimula la liberación de PTH y es particularmente importante en la insuficiencia renal. La hipomagnesemia puede impedir la liberación de PTH y alterar la respuesta de los tejidos hacia la hormona, aunque estos efectos ocurren únicamente en situaciones patológicas. Algunos otros factores que influyen en la secreción de PTH, incluyendo hormonas alfa y beta adrenérgicas, neurotransmisores, prostaglandinas y otras hormonas, tienen efecto farmacológico, pero no son claros reguladores fisiológicos de la liberación de PTH.



La regulación intracelular de la secreción de PTH está controlada por un receptor de superficie celular recién detectado que fija iones calcio (Ca^{2+}) en una estructura extracelular que recuerda un matamoscas. El receptor está acoplado a una porción intracelular de la célula a través de un dominio de serpentina de siete segmentos que atraviesan la membrana, característicos de la superfamilia de receptores unidos a la proteína G.^{3,4} Este receptor, el primero que se identificó para un ión extracelular, convierte al calcio en una hormona, o primer mensajero, así como un segundo mensajero intracelular. Esta molécula sensible al calcio también se encuentra en las células C del tiroides, en donde controla la liberación de calcitonina, en el riñón, en donde influye en el intercambio de fósforo y calcio, y en el sistema nervioso central y otros tejidos.⁵

La PTH mantiene los niveles séricos de calcio por promoción directa e indirecta de la entrada de calcio a la sangre a partir de tres sitios de intercambio: intestino, hueso y riñón. La PTH contribuye a la absorción neta de calcio por el intestino al favorecer la síntesis de calcitriol por el riñón. También promueve la entrada de calcio a la sangre desde el hueso por la inhibición de la función de síntesis de los osteoblastos e indirectamente estimulando la diferenciación hacia células de resorción ósea u osteoclastos. Finalmente, tiene tres efectos en el riñón: estimula la reabsorción tubular de calcio, incrementa la depuración de fósforo y promueve un aumento en la enzima que completa la síntesis de la forma activa de la vitamina D. Como la mayoría de las hormonas peptídicas, la PTH ejerce sus efectos a través de la

activación de las adenilato-ciclasas unidas a membranas que generan monofosfato cíclico de adenosina (AMPc).

Los niveles circulantes de PTH (hormona paratiroidea inmunorreactiva o PTHi) se determina por radioinmunoanálisis. Los anticuerpos que detectan la PTH intacta, en especial la prueba inmunorradiométrica con doble anticuerpo son lo bastante sensibles y específicos para uso clínico. Esta prueba ha sustituido en mucho a otras usadas para evaluar eventos mediados por PTH, como la producción de AMPc nefrogénico, en la evaluación de la función paratiroidea [*ver adelante*, Hiperparatiroidismo, Hiperparatiroidismo primario].

VITAMINA D

La vitamina D es uno de los componentes importantes del sistema endócrino que regula el metabolismo de los minerales óseos. La síntesis de la vitamina D activa se inicia con la radiación ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol en la piel, produciendo previtamina D₃, que es convertida a vitamina D₃ (colecalciferol). Esta vitamina D₃ y parte de la que es absorbida de la dieta, es hidroxilada en la posición 25 en el hígado para formar 25-(OH)D₃ o calcifediol, que es la forma principal de vitamina D circulante; los niveles plasmáticos de calcifediol promedian 30 ng/ml. El calcifediol es 1alfa-hidroxilado para formar calcitriol [1,25-(OH)D₃, por una enzima renal cuya actividad es estimulada por la PTH, la hipocalcemia (a través de la estimulación de PTH) y la hipofosfatemia. El calcitriol parece ser la forma más activa de vitamina D; aunque sus niveles séricos de 25 a 40 pg/ml son mucho menores que los de calcifediol, es 100 veces más potente en base a su peso. Las enfermedades hepáticas pueden impedir la 25-hidroxilación y las enfermedades renales pueden suprimir la 1alfa-hidroxilación. La producción de calcitriol es autorregulada hasta cierto grado, y otras hormonas como prolactina, hormona del crecimiento y esteroides sexuales pueden también modular su producción.

El calcitriol ejerce su acción en los mismos tejidos que la PTH [*ver figura 2*], pero sus sitios subcelulares y su mecanismo de acción son distintos. A diferencia de la PTH, que interactúa con un receptor en la membrana celular, el calcitriol se une a un receptor intracelular y el complejo se fija a sitios específicos en la cromatina. A este respecto, el calcitriol actúa como una hormona esteroidea. El receptor de la vitamina D es un miembro de la superfamilia *c-erb A* de receptores, son miembros de esta misma familia los receptores que fijan tiroxina, esteroides y ácido retinoico.

En el intestino el calcitriol estimula la síntesis de proteína fijadora de calcio, y también estimula la absorción de calcio y fósforo.⁶ Al aumentar las concentraciones séricas de calcio y fósforo el calcitriol promueve el depósito de hidroxapatita en el hueso. En forma paradójica, también moviliza calcio del hueso ya formado. El calcitriol inhibe además la síntesis de pre-pro-PTH y quizá sea un regulador fisiológico de la secreción de PTH. Existen receptores de calcitriol en muchos tejidos además del hueso, riñón e intestino, y entre los órganos y tipos celulares que los tienen se incluyen las glándulas paratiroides, los islotes pancreáticos, la glándula mamaria, los fibroblastos, y otros tejidos que no se

conocen como órganos blanco del calcitriol.¹⁰ El papel del calcifediol y de la 24,25-(OH)₂D₃, un producto del metabolismo renal del calcifediol, no está bien definido; es probable que este último compuesto promueva la movilización de mineral óseo.

Los ensayos para calcifediol pueden ser útiles para ayudar en las decisiones clínicas. Esta forma de vitamina D tiene una vida media larga y niveles estables en el plasma, con un rango normal de 15 a 40 ng/ml. La principal aplicación clínica de la prueba de calcifediol es la valoración del metabolismo de la vitamina D: los valores bajos reflejan deficiencia de vitamina D o enfermedad hepática severa y ocurren en el embarazo, en el hipertiroidismo y durante el tratamiento con anticonvulsivos. Las cifras elevadas confirman la intoxicación con vitamina D. Hay menos experiencia con los ensayos de calcitriol, pero sus niveles están regulados en una manera distinta a los de calcifediol; los límites normales de 25 a 40 pg/ml varían con las estaciones (son más bajos en el invierno), con la edad (menores en personas de edad avanzada), los niveles de calcio sérico y otros factores menos claros. Sus valores se elevan por la PTH cuando la función renal está intacta; de esta forma, la medición del calcitriol es útil en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.

CALCITONINA

El tercer regulador hormonal del balance del calcio es la calcitonina, polipéptido secretado por las células parafoliculares del tiroides. Su principal acción es reducir la reabsorción ósea, realizada por acción directa de los osteoclastos, al antagonizar la PTH y otros estímulos osteoclásticos. El efecto de la calcitonina es directamente proporcional a la tasa de formación y remodelación ósea, y al parecer su función consiste en minimizar la pérdida de calcio del esqueleto durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia. Es posible que tenga una función limitada, si acaso tiene alguna, en el adulto. Las cifras de calcitonina disminuyen después de la menopausia y esta deficiencia relativa puede contribuir a la osteoporosis. Sin embargo, debe recordarse que ni la ausencia total ni el exceso extremo de la hormona producen manifestaciones clínicas claras. Este dato es sorprendente porque la calcitonina y sus receptores se encuentran diseminados en el cerebro, riñón y otros sitios.⁸ El procesamiento alternativo del gen de la calcitonina produce un péptido relacionado que tiene poderosos efectos hemodinámicos y que quizá sea importante en el sistema nervioso central. Este péptido no tiene función en la homeostasis del calcio.

PROTEINA RELACIONADA A LA PTH

Aunque se conoce otra hormona reguladora del calcio, su función precisa no ha sido bien determinada. La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP por sus siglas en inglés, n. del t.), fue detectada al principio como la causa de la hipercalcemia humoral en las neoplasias malignas (HHM), pero ha sido identificada (o su ARNm) en muchos tejidos, incluyendo la placenta y las glándulas paratiroides del feto, además de en queratinocitos, neuronas, islotes pancreáticos, riñón y hueso en el adulto. La molécula se parece mucho a la de la PTH en su región N-terminal, pero es más larga y más compleja que la PTH en otras regiones: por separación alternativa, sus ocho exones pueden, por medio

de separación alterna, producir tres proteínas diferentes. Existen dos características únicas de esta hormona. Primero, comparte un receptor único con la PTH y, segundo, parece tener un segundo locus biológicamente activo además de la región similar a la PTH. Este segundo sitio activo participa en el transporte de calcio en la placenta, convirtiendo así a la PTHrP en la PTH del feto. Al parecer, la PTHrP tienen una función principalmente autócrina local, la única alteración clínica significativa que se ha asociado con esta proteína es su secreción excesiva en diversos tumores, provocando la HHM.¹¹

EFFECTOS DE LA EDAD

Con la edad ocurren cambios importantes en el metabolismo del calcio y de las hormonas relacionadas: (1) el nivel sérico medio de PTHi es de 20 a 40 por ciento más alto en personas mayores de 70 años, (2) los valores de calcitriol parecen disminuir en las personas mayores,^{12,13} y (3) los niveles de calcitonina disminuyen en las mujeres de edad avanzada. Estos cambios pueden relacionarse con ingesta inadecuada de calcio, porque los niveles de este ión no cambian con la edad. Cuando mujeres ancianas recibieron una dieta con 2,400 mg/día de calcio, sus niveles de PTH fueron semejantes a los de pacientes jóvenes.^{14,15} La principal expresión clínica de estos cambios es la reducción de la masa ósea relacionada con la edad. En algunos pacientes, esta disminución causa osteoporosis y mayor riesgo de fracturas.

Hiperparatiroidismo

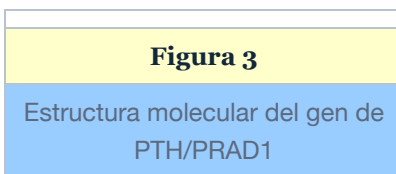
El término hiperparatiroidismo se aplica a cualquier trastorno en el que el organismo está expuesto a niveles elevados de hormona paratiroidea efectiva. El calcio sérico puede estar aumentado, normal o disminuido, dependiendo de otros factores. El término hiperparatiroidismo primario denota un exceso en la producción de PTH que se origina en una lesión (adenoma, hiperplasia o carcinoma) de las paratiroides. El calcio sérico suele estar elevado. El hiperparatiroidismo secundario indica un exceso de adaptación en la producción de PTH estimulada por uno de los reguladores fisiológicos de la función paratiroidea: hipocalcemia, hiperfosfatemia o hipomagnesemia. El calcio sérico se encuentra bajo o, si la compensación es completa, normal.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Etiología y patogenia

El hiperparatiroidismo primario es causado por un adenoma único en el 85 a 90 por ciento de los casos. Las mujeres padecen hiperparatiroidismo con una frecuencia mayor del doble que los hombres, y la incidencia aumenta con la edad: después de los 50 años, ésta es de alrededor de uno por 1,000 por año en varones y de dos a tres por 1,000 por año en mujeres.¹⁶ La hiperplasia de células principales es la siguiente causa más frecuente del hiperparatiroidismo primario. Las cuatro glándulas suelen encontrarse afectadas, aunque es común que el crecimiento sea asimétrico. Este trastorno, en el que la hipercalcemia moderada es la regla, puede reflejar el defecto de alguna sustancia paratirotrofica o un reajuste en las concentraciones que dan lugar a las alteraciones en el calcio sérico que modifican la liberación de PTH.

La diferencia entre adenoma e hiperplasia parece tener una base genética. Los adenomas son sobre todo de origen monoclonal. La primera alteración genética molecular identificada en pacientes con adenomas paratiroides se debe a dos rupturas y una inversión en el cromosoma 11, que mueve la región reguladora 5' del gen de la PTH lejos de la secuencia codificadora hacia un gen diferente conocido como *PRAD1* [ver figura 3]. La proteína codificada por el *PRAD1* es la ciclina que, en combinación con otros activadores del ciclo celular, estimula la proliferación celular sin cambios malignos. El cromosoma no mutado, con sus regiones reguladora 5' y codificadora adyacentes y sin cambio, puede ser el origen del exceso en la secreción de PTH. Este defecto ocurre en alrededor del 5 por ciento de los adenomas paratiroides. Quizá hasta el 25 por ciento de los casos muestran pérdida de grandes segmentos de un cromosoma 11, que quizá en asociación con deleciones no visibles o con mutaciones del otro cromosoma 11, causa la formación del adenoma.^{17,18}



Por el contrario, la hiperplasia paratiroidea, en especial la observada en la neoplasia endócrina múltiple de tipo I (NEM I) típicamente es policlonal. Esto puede deberse a una mutación heredada en un locus supresor de tumores en el cromosoma 11. Debido a que se hereda por línea germinal, el defecto incluye a todas las células. Cuando aparece un defecto somático en el otro cromosoma 11, la pérdida resultante de la heterocigosidad causa expansión clonal y neoplásica de un adenoma agregado a la hiperplasia. Estos tumores típicamente son grandes y se asocian con hipercalcemia moderadamente severa. Estas diferencias son clínicamente importantes porque el hiperparatiroidismo es el signo más común y con frecuencia el inicial en la NEM I.

La causa menos frecuente de hiperparatiroidismo primario es el carcinoma de las paratiroides, que corresponde a alrededor del 1 por ciento de los casos. Estos tumores tienden a crecer lentamente y producen invasión local, pero pueden alcanzar el hígado, el pulmón o el hueso. Por lo menos un defecto molecular, la deleción del gen supresor de tumores del retinoblastoma, favorece el desarrollo del carcinoma paratiroideo.¹⁹

Los efectos clínicos del exceso de PTH, diferentes de la hipercalcemia, se comprenden poco. La hipercalcemia puede contribuir a los datos neurológicos, así como a la fatiga general, y ciertamente tiene un papel importante en el daño renal. Sin embargo, no es claro si la hipercalcemia o el aumento en la PTH son los responsables de la mayoría de los otros síntomas. La PTH es directamente responsable de los trastornos esqueléticos por estimular la resorción osteoclástica, principalmente en el hueso cortical.

Manifestaciones clínicas

El síndrome clínico del hiperparatiroidismo primario tiene manifestaciones diversas [ver tabla 2]. Inicialmente el trastorno fue identificado como una combinación de enfermedad ósea severa (osteítis fibrosa quística) con pérdida de estatura, debilidad y emaciación, anemia y disfunción renal. Después se reconoció un síndrome diferente caracterizado por litiasis renal y denominado nefrocalcinosis. Aún después, se demostró sintomatología digestiva asociada, como constipación, dolor abdominal, dispepsia o úlcera péptica y pancreatitis. Ultimamente se han identificado trastornos musculoesqueléticos, incluyendo miopatía, neuropatía, pseudogota y debilidad inespecífica. Sin embargo, en la actualidad se sabe que estos síndromes constituyen la minoría de los casos de hiperparatiroidismo primario. Con más frecuencia los nuevos casos se descubren al detectar hipercalcemia en forma incidental durante los escrutinios generales en pacientes adultos asintomáticos o con molestias inespecíficas.^{16,20}

Tabla 2 Características clínicas del hiperparatiroidismo⁷⁴	
Renales	Enfermedad litiasica, nefrocalcinosis,disminución del filtrado glomerular, sed, polidipsia, poliuria
Gastrointestinales	Dolor abdominal, úlcera gastroduodenal, pancreatitis (aguda y crónica), calcificaciones pancreáticas, constipación, vómito, anorexia, pérdida de peso
Esqueléticas	Dolor óseo, lesiones quísticas, desmineralización, fracturas espontáneas, colapso vertebral
Mentales	Fatiga, apatía, depresión, psicosis, cambios de personalidad
Neurológicas	Somnolencia, coma, cambios difusos en el EEG
Neuromusculares	Fatiga muscular, debilidad, hipotonía
Cardiovasculares	Hipertensión arterial, intervalo QT corto
Articulares, periarticulares	Artralgias, gota, pseudogota, calcificaciones periarticulares
Oculares	Queratopatía en banda, conjuntivitis,depósitos conjuntivales de calcio
Diversas	Tetania en el recién nacido, adenomatosis endócrina, hiperparatiroidismo entre los miembros de la familia, antecedentes de trasplante renal, tumores de cuello o mediastino alto, épulis
* Nota :La presentación más común del hiperparatoidismo es la detección incidental de hipercalcemia leve durante el escrutinio multifásico	

Los signos físicos del hiperparatiroidismo, además de la debilidad generalizada moderada, se encuentran solamente en sujetos muy enfermos e incluyen pérdida de peso, palidez y queratopatía en banda.

Ocasionalmente los individuos presentan pérdida de estatura y xifosis secundaria a fracturas vertebrales, y algunos tienen dedos en palillo de tambor por osteítis severa de las falanges terminales, con fracturas y colapso óseo. Pueden también observarse diversos signos neurológicos inespecíficos (v.gr., somnolencia, fatiga y cambios en la personalidad).²¹

Diagnóstico de laboratorio

La confirmación del diagnóstico de hiperparatiroidismo sigue basándose principalmente en las características distintivas de los resultados de laboratorio. La prueba más útil es la medición del calcio sérico, que se encuentra elevado en el 96 por ciento o más de los casos con hiperparatiroidismo primario. Es frecuente la elevación intermitente en la enfermedad leve, por lo que deben repetirse las mediciones cuando la sospecha diagnóstica es fuerte pero la medición inicial de calcio en suero es normal.

Otras pruebas bioquímicas son útiles pero no diagnósticas. Con frecuencia los valores de fósforo sérico están disminuidos. Los niveles de cloro sérico suelen ser mayores de 102 mEq/L; esta elevación refleja la influencia del exceso de PTH sobre la excreción renal de bicarbonato, produciendo una acidosis metabólica moderada con niveles de cloro altos y disminución leve en las cifras de bióxido de carbono.

La evaluación definitiva de la función paratiroidea consiste en medir la concentración de la hormona paratiroidea en la circulación. Como se mencionó, las mediciones de anticuerpos aislados no son sensibles ni específicas. Los ensayos de doble anticuerpo medido por inmunorradiometría e inmunoquimoluminiscencia indican que la PTHi está elevada en más del 90 por ciento de los casos de hiperparatiroidismo primario, incluso en pacientes con hipercalcemia leve. Además, la PTHi es baja en las hipercalcemias no paratiroideas, en especial en la HHM. Por lo tanto, debe medirse la concentración de PTHi en todos los pacientes con hipercalcemia [ver figura 4]. Los pacientes con niveles de PTHi elevados o inapropiadamente normales deben someterse a una absorciometría de la muñeca, ya que el hueso cortical es más sensible al exceso de PTH. El hueso trabecular, como el de la columna, se afecta mucho menos, y puede incluso estar aumentado en el hiperparatiroidismo. Se encuentra menor densidad del hueso vertebral en el 15 por ciento de los pacientes.²² Para los pacientes ocasionales con osteítis fibrosa las placas simples de manos y cráneo son útiles; las últimas deben examinarse con luz brillante para identificar la resorción subperióstica de las falanges medias.

Figura 4
PTH y calcio en diferentes padecimientos

En ausencia de deficiencia de vitamina D existe una correlación razonable entre el tamaño del adenoma paratiroideo y la hipercalcemia, y el aumento en la PTHi que produce. En los pacientes con hiperparatiroidismo leve los niveles de PTHi pueden caer dentro del rango normal superior, pero ser

altos en relación con el nivel de calcio sérico; se usa un nomograma para interpretar estos valores. Si la PTHi está muy elevada comparado con el nivel de calcio en suero, es posible que exista un factor agregado, como deficiencia de vitamina D. Debido a que la PTH ejerce parte de su efecto calcémico a través del calcitriol, los pacientes hiperparatiroides con deficiencia o resistencia simultánea de vitamina D pueden tener una concentración de calcio normal alta o muy poco elevada. Esta combinación de hiperparatiroidismo severo e hipercalcemia mínima puede ocurrir cuando existe deficiencia dietética de calcio, malabsorción, deficiencia de magnesio, enfermedad hepática severa o, más importante, insuficiencia renal crónica. En la última de estas condiciones la normocalcemia es causada más por hiperfosfatemia que por deficiencia de calcitriol.

El uso diseminado del escrutinio multifásico ha revelado una nueva población de pacientes hiperparatiroides. El término hiperparatiroidismo asintomático se refiere a pacientes que tienen una concentración de calcio en suero elevada pero que no excede 11 mg/dl, un nivel no suprimido de PTHi, no enfermedad ósea, no enfermedad renal por cálculos activa o insuficiencia renal y ausencia de síntomas (incluso al interrogatorio sutil) potencialmente atribuibles al hipertiroidismo. La calidad y sensibilidad del interrogatorio es importante porque la cirugía puede aliviar los síntomas de los pacientes con hipercalcemia leve y porque los síntomas potenciales, incluyendo los psiquiátricos, son muy diversos [ver tabla 2].²³ Irónicamente, la incidencia de hiperparatiroidismo parece estar disminuyendo, y el advenimiento de la atención dirigida ha introducido una nueva fase en la evolución de la epidemiología y manejo de este padecimiento. Si las limitaciones sobre el escrutinio progresan, el descubrimiento incidental del hipertiroidismo será menos común y aumentarán los casos sintomáticos.^{22,24}

Tratamiento

El único tratamiento curativo para el hiperparatiroidismo es la resección quirúrgica del tejido paratiroideo. Por lo tanto, en los pacientes sintomáticos deberá elegirse el procedimiento quirúrgico adecuado. Para obtener mejores resultados se necesita de un equipo médico-quirúrgico experimentado. El siguiente programa parece ser razonable para tomar esta decisión:

1. Para el enfermo común con síntomas leves, calcio elevado y fósforo bajo, es razonable un manejo conservador. El cirujano debe explorar un lado del cuello; si encuentra un adenoma paratiroideo grande y una glándula normal, confirmado por el patólogo, el lado contralateral no deberá explorarse y se cierra el cuello después de la extirpación del adenoma. Este método se emplea en el Hospital General de Massachusetts, donde se han realizado más de 700 operaciones para hiperparatiroidismo y en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH).
2. Para el sujeto con afección hiperplásica de las cuatro glándulas, por lo general es necesaria una paratiroidectomía resecando 7 octavas partes del tejido paratiroideo, para el control de la enfermedad y prevenir la recurrencia. Este procedimiento limita por una parte la aparición de hipoparatiroidismo y por otra evita el hiperparatiroidismo persistente. Algunos cirujanos extirpan las cuatro glándulas y reimplantan una porción de ellas en los músculos del antebrazo. Pueden implantarse rebanadas muy

delgadas de tejido paratiroideo durante el procedimiento original, o pueden congelarse y emplearse hasta 18 meses después. Pasan 6 a 8 semanas para que el tejido trasplantado desarrolle vasculatura y comience a funcionar.

3. Cuando el cirujano no está seguro del diagnóstico patológico, conviene exponer al menos tres glándulas; si más de una está agrandada y macroscópicamente afectada, es mejor considerar la enfermedad como hiperplasia. Aunque existen adenomas dobles, estos son raros y uno no debe basar el tratamiento en esta esperanza. Los cirujanos experimentados que usan estos lineamientos para encontrar la lesión corrigen el hiperparatiroidismo en el 90 a 95 por ciento de los casos. En general los estudios de imagen preoperatorios no mejoran estos resultados ni se realizan de rutina. Sin embargo, varios centros que han probado con las nuevas modalidades han encontrado que los estudios de imagen preoperatorios positivos pueden ser útiles en pacientes con riesgo alto.²⁶

4. La reintervención quirúrgica en los enfermos que no se curaron con la primera exploración es una decisión difícil de tomar. Los factores cruciales son la experiencia y la habilidad del cirujano. Las consideraciones adicionales son una meticulosa revisión del informe quirúrgico y patológico original, la disección cuidadosa con exposición adecuada y, en algunos casos, contar con estudios de imagen preoperatorios.³⁰ La selección de las técnicas de imagen varía en diferentes instituciones. El ultrasonido y la gammagrafía con isótopos doble da resultado más satisfactorios que la TC, pero ninguna de estas técnicas posee la sensibilidad o especificidad de la habilidad quirúrgica.²⁷ El gamagrama con sestamibi marcado con tecnecio 99m parece ser el método más útil para la localización.²⁸

5. La gran prevalencia de hiperparatiroidismo asintomático, combinado con la negativa de estos pacientes a someterse a cirugía ha aumentado la duda respecto a si la cirugía es realmente necesaria. Una conferencia de consenso de los NIH admitió que la vigilancia no quirúrgica es adecuada para los pacientes sin síntomas, que tienen concentraciones de calcio menores de 12 mg/dl, sin calcificación renal, no enfermedad ósea evidente por radiología, concentraciones de calcio en orina menores de 400 mg/24 horas y depuración de creatinina normal.²⁹

La vigilancia no quirúrgica puede compararse con el informe del Hospital General de Massachusetts acerca del tratamiento quirúrgico de 242 enfermos que padecían hiperparatiroidismo leve. Estos sujetos se consideraban asintomáticos, pero mostraron datos de evolución de la enfermedad por uno o más de los siguientes criterios: niveles de calcio sérico mayores de 11 mg/dl, calcio urinario mayor de 150 mg/24 horas o incremento en los valores séricos de PTHi. La hipercalcemia se corrigió en el 98 por ciento de los casos y sólo persistió después de la cirugía en 4 individuos; no hubo muertes o complicaciones de importancia. Esta experiencia debe tomarse como marco de referencia ideal, más que como un logro quirúrgico común, pero la seguridad quirúrgica actual, incluso en personas de edad avanzada, desafía el tratamiento médico conservador. Por ejemplo, la serie de la Universidad de Michigan describe a 81 pacientes mayores de 65 años que sobrevivieron a la cirugía.³⁰

La vigilancia de los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático es de particular importancia en

mujeres posmenopáusicas, el mayor grupo de pacientes asintomáticos (y el que se descubre más a menudo de manera incidental). En este grupo, los estrógenos y la noretindrona pueden disminuir el calcio sérico y mejorar el balance de calcio, lo que al parecer protege contra la osteoporosis.³¹ Si existe osteopenia significativa de la columna es adecuado realizar una densitometría de seguimiento. De igual manera, debe hacerse una medición densitométrica anual de la muñeca (el hueso cortical más afectado por la PTH) para detectar la progresión de la enfermedad paratiroidea. Los pacientes deben evitar el litio y los diuréticos tiacídicos, que pueden aumentar la secreción de PTH y aumentar la concentración sérica de calcio. Deben solicitar atención en caso de náusea o vómito porque la deshidratación puede inducir un aumento rápido y potencialmente peligroso en la concentración sérica de calcio. Por último, el clínico debe considerar la aparición o progresión de síntomas leves, incluyendo depresión, fatiga y dolores inespecíficos, como una justificación para la cirugía, porque el hiperparatiroidismo puede evolucionar de manera sutil; hasta el 65 por ciento de los pacientes supuestamente asintomáticos mejoran después de la cirugía.

Manejo pre y posoperatorio La reacción que debe vigilarse en el posoperatorio inmediato es el desarrollo de tetania hipoparatiroidea [*ver adelante*, Hipocalcemia]; a largo plazo, es necesario vigilar la aparición de datos de hipoparatiroidismo, la recurrencia del hiperparatiroidismo o la afección de otras glándulas endócrinas. Ninguno de estos problemas ocurren ordinariamente en sujetos que tienen un adenoma único, una segunda glándula normal, normalización rápida de los niveles de calcio y ausencia de antecedentes familiares compatibles con neoplasia endócrina múltiple. En tales individuos, lo más adecuado es una revisión anual con determinación única de calcio sérico y glucemia en ayunas. Cuando se encuentra afectada más de una glándula deberá realizarse una investigación cuidadosa en busca de las características clínicas del síndrome de neoplasia endócrina múltiple en el paciente y su familia.

Los enfermos con osteítis fibrosa quística severa ocasionalmente tienen un curso posoperatorio difícil y prolongado, caracterizado por hipocalcemia, hipofosfatemia y aun tetania clínica. Este racimo de complicaciones es atribuible al llamado fenómeno del "hueso hambriento", en el que la formación excesiva de hueso afecta el depósito de calcio y fósforo de una manera que supera la homeostasis del calcio. El tratamiento con vitamina D mejora este problema y debe iniciarse en forma temprana si la hipocalcemia persiste en el posoperatorio, pero debe ser suspendida si se ha dejado tejido paratiroideo funcional, confirmado por la presencia de niveles elevados de PTHi.

Cáncer de las paratiroides

El carcinoma de las paratiroides es causa de hiperparatiroidismo en menos del 1 por ciento de los casos. Esta rara enfermedad es típicamente grave: produce síntomas notables, niveles de calcio promedio en pacientes nuevos superiores a 15 mg/dl, enfermedad renal y ósea frecuentes y, en la mitad de los casos, una masa palpable en el cuello.³²⁻³⁴ Estos datos contrastan con la presentación conocida en la actualidad como típica para los casos de hiperparatiroidismo primario.³⁵ En el momento de la cirugía, una clave para el diagnóstico es la adherencia de la glándula paratiroides, aumentada de volumen, a las estructuras vecinas; si el cirujano encuentra estos datos, deberá realizarse en forma muy cuidadosa una resección en

bloque, ya que el control satisfactorio de la enfermedad solo se ha logrado con una resección amplia inicial.

Cuando el diagnóstico de cáncer no se realiza inicialmente, puede sospecharse en forma retrospectiva por la reaparición de la hipercalcemia 6 meses o más después de la cirugía; en cambio, cuando se deja una glándula hiperplásica remanente, la hipercalcemia se presenta en forma más temprana. La hipercalcemia persistente o recurrente obliga a revisar los datos histopatológicos originales. Aunque el diagnóstico definitivo de cáncer puede ser difícil, la invasión capsular por el tumor es un dato específico. Además, los estudios moleculares son medios poderosos para distinguir entre las lesiones benignas y malignas.¹⁹ La mayoría de los pacientes mueren por hipercalcemia; sin embargo, la reoperación local, la extirpación de las metástasis pulmonares guiada por TC, el tratamiento con bifosfonatos y el control de la hipercalcemia severa son todas medidas útiles.³⁵

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El hiperparatiroidismo secundario es el resultado de la adaptación de las glándulas paratiroides a un estado de hiperfunción; es decir, la hipersecreción de PTH ocurre como una consecuencia fisiológica de otra enfermedad. Por ejemplo en la insuficiencia renal crónica, la disminución en la formación de calcitriol produce absorción baja de calcio,³⁶ la pérdida del parénquima renal causa hiperfosfatemia y tanto la hipocalcemia como la hiperfosfatemia estimulan la función de las paratiroides. Los niveles bajos de calcitriol pueden permitir que la masa celular paratiroidea aumente, y la supresión de la actividad secretora de las paratiroides parece requerir un nivel más alto de calcio ionizado que el que se encuentra en estados normourémicos. La supresión habitual de la producción de PTH por el calcitriol está bloqueada y el contenido en las células paratiroides de receptores de calcio también está disminuido.³⁷ En la insuficiencia renal avanzada la mayor masa de tejido paratiroideo, aunado a una secreción no suprimible basal por célula, se agrega a la sobreproducción de PTH. Además, puede haber resistencia renal y esquelética a la PTH. En los trastornos gastrointestinales la malabsorción de vitamina D y calcio produce hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario.

Ya que el exceso secundario de PTH es adaptativo, más que autónomo, raras veces produce hipercalcemia. Más bien, se deduce que existe compensación paratiroidea cuando el calcio sérico se encuentra disminuido o dentro de límites normales en circunstancias en las que se espera que se encuentre bajo. Los niveles de PTHi pueden estar muy aumentados. Los signos radiológicos de osteítis fibrosa ofrecen información adicional a este respecto. En los casos severos puede ocurrir hipercalcemia en el hiperparatiroidismo secundario, y puede ser difícil o imposible distinguir los casos primarios de los secundarios.

El mejor recurso para el hiperparatiroidismo secundario es el control de la enfermedad de fondo; cuando esto no es posible, la manipulación farmacológica puede ser de ayuda. En los pacientes con insuficiencia renal crónica los niveles de fosfato pueden ser controlados con la administración de fijadores de fosfato por vía oral (sin embargo, los fármacos que contienen aluminio empeoran la osteomalacia).³⁷ Si este

método es insuficiente se puede intentar el tratamiento cuidadoso con dosis pequeñas de vitamina D. Se ha obtenido más experiencia con el calcitriol, que parece aliviar el dolor óseo y la debilidad muscular en enfermos con falla renal crónica e hiperparatiroidismo secundario. La osteítis fibrosa leve y la osteomalacia, que frecuentemente la acompañan, mejoran y los niveles de fosfatasa alcalina y de PTHi descienden gradualmente. Los sujetos con osteítis fibrosa severa y aquellos en quienes la cifras de calcio se encuentran en límites superiores normales antes del tratamiento con calcitriol, presentan episodios de hipercalcemia notable al iniciar el tratamiento. Por lo tanto, requieren de vigilancia estrecha; afortunadamente, la acción del calcitriol es de corta duración y permite una recuperación pronta de sus efectos al suspenderlo.

Un síndrome de osteomalacia relacionado con la diálisis parece ser causado por la exposición al aluminio que se encuentra presente en los dializadores. Este metal parece bloquear la mineralización del hueso; cuando se administra vitamina D, los individuos afectados tienden a presentar hipercalcemia notable, que responde bien a la suspensión de este medicamento, aunque la mejoría en la enfermedad ósea requiere de la quelación del aluminio.

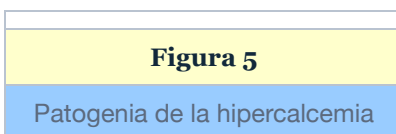
Anteriormente se sugería que en algunos pacientes con hiperparatiroidismo grave secundario de evolución prolongada, una de las glándulas paratiroides podría empezar a funcionar autónomamente y causar hiperparatiroidismo terciario. Los estudios moleculares han demostrado que tanto en la hiperplasia de células principales policlonal primaria como secundaria, ocurren tumores monoclonales. Sin embargo, esto es más frecuente que el síndrome de hiperparatiroidismo terciario, y el significado exacto de esta evolución molecular no es clara aún.³⁸ Se ha obtenido experiencia relevante sobre el hiperparatiroidismo secundario desde la introducción del trasplante renal para la insuficiencia renal crónica. Al principio, algunos pacientes desarrollaban hipercalcemia grave poco después de la cirugía. En ocasiones se realizó paratiroidectomía y los hallazgos indicaron un hiperparatiroidismo secundario severo e irreversible, y aún hiperparatiroidismo terciario. Sin embargo, en muchos de estos casos se corrigió la hipercalcemia después de 2 años o más sin paratiroidectomía, lo que se atribuyó en forma retrospectiva a la regresión de la hiperplasia secundaria. Aunque la hipercalcemia grave que requiere cirugía es menos común en la actualidad, es más frecuente la hipercalcemia moderada pero persistente. Estos casos pueden indicar ya sea un cambio en el punto fijo en el que los niveles de calcio estimulan la secreción de PTH o más probablemente, una masa poco frecuente de tejido paratiroideo hiperplásico que requiere de un tiempo más prolongado para su regresión.

Hipercalcemia

La hipercalcemia es un problema clínico común que puede constituir una urgencia que ponga en peligro la vida del paciente, o ser el heraldo silencioso de una gran variedad de enfermedades curables.^{39,40}

Más del 90 por ciento de los casos se atribuyen a hiperparatiroidismo o se asocian con cáncer; por lo tanto, debe pensarse primero en estas opciones. Por lo demás, el primer paso debe consistir en revisar los mecanismos fisiológicos, más que intentar abarcar todas las posibilidades diagnósticas. Fisiológicamente

los niveles de calcio se mantienen por tres procesos: absorción gastrointestinal, resorción osteoclástica de minerales de las reservas óseas y reabsorción tubular de calcio del filtrado glomerular. El control predominante en la absorción gastrointestinal es la vitamina D y el principal control en la esfera renal y ósea es la PTH. Las causas más comunes de hipercalcemia son la absorción gastrointestinal excesiva, la resorción ósea excesiva y un mecanismo incierto que probablemente entraña un aumento en la reabsorción renal de calcio [ver figura 5].



GUIAS DIAGNOSTICAS

Una guía general basada en los tres principales mecanismos productores de hipercalcemia puede ser útil en la interpretación de la sintomatología del paciente.

Aumento en la absorción gastrointestinal de calcio

En la sarcoidosis, algunas otras enfermedades granulomatosas, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin ocurre aumento en la absorción GI de calcio debido a síntesis excesiva de calcitriol. El calcitriol y el calcio inhiben la expresión del gen de PTH, así como su secreción; por lo tanto, la PTHi en plasma es baja.^{41,42}

El síndrome leche-álcali (asociado con ingesta excesiva de leche o alcalinos absorbibles) produce una insuficiencia renal moderada, alcalosis y elevación en los niveles de calcio y fósforo. Puede ser muy difícil distinguir este síndrome del hiperparatiroidismo primario con insuficiencia renal crónica y úlcera péptica secundarias, por lo que la determinación de PTHi debe ser incluida en el estudio de estos pacientes.

La hipervitaminosis D ocurre en enfermos que están recibiendo tratamiento con esta vitamina o entre las personas con manías alimentarias que consumen grandes cantidades de vitamina D. El síndrome se caracteriza por insuficiencia renal, elevación de los niveles de fósforo (en dos tercios de los casos) y disminución del filtrado glomerular. En sujetos que han sido tratados con vitamina D, generalmente por hipoparatiroidismo, la hipercalcemia casi siempre es el resultado de los esfuerzos por corregir la hipocalcemia de una manera precipitada o por un seguimiento inadecuado. Ocasionalmente también ocurre en individuos bien tratados, pero se desconoce la causa en estos casos; en otros puede ser difícil recabar el antecedente de ingestión de vitamina D, aunque los niveles de calcifediol estarán elevados en estos pacientes. Este último dato fue la clave en los casos reportados de pacientes que bebieron leche fortificada en forma errónea con un exceso de vitamina D.^{42,44}

Aumento en la resorción ósea

El hiperparatiroidismo primario ha sido analizado en forma extensa [*ver antes*, Hiperparatiroidismo] porque es la causa más común de hipercalcemia asintomática, particularmente en los pacientes ambulatorios, y el diagnóstico se hace más probable a medida que aumenta la duración de la hipercalcemia y ninguna otra alternativa se hace aparente.

En los enfermos hospitalizados la hipercalcemia se relaciona a los padecimientos oncológicos con más frecuencia que a ningún otro. Ocurren lesiones osteolíticas secundarias y metástasis en cánceres de mama, pulmón y próstata, así como otras muchas enfermedades malignas. El mieloma múltiple también puede afectar al hueso. Este fenómeno, conocido como hipercalcemia osteolítica local, es causado por estimulación osteoclástica directa por una o más citocinas producidas en los tumores, incluyendo varias interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, factor transformador de crecimiento y linfotoxina. Los tumores metastásicos que causan hipercalcemia generalmente son visibles en las radiografías simples de los huesos, pero los gamagramas óseos pueden ser compatibles con metástasis aun cuando las radiografías no muestren alteraciones.

La causa más frecuente de hipercalcemia severa en las neoplasias es el síndrome conocido como hipercalcemia humoral maligna (HHM). Los cánceres que se asocian con más frecuencia con este síndrome son de células epidermoides y de origen genitourinario o ginecológico. Los pacientes con HHM tienen manifestaciones semejantes a las de los pacientes hiperparatiroides, incluyendo hipofosfatemia leve y aumento en la concentración urinaria de AMPc. Estos enfermos tienen más posibilidad de tener anemia y menos de tener hipercloremia, pero el mayor contraste consiste en que tanto la concentración de PTHi como de calcitriol están bajas o en límites normales bajos. El compuesto responsable de este cuadro clínico es la PTHrP (*ver antes*).⁴⁵⁻⁴⁷ Aunque el papel fisiológico endócrino de la PTHrP no se conoce, esta proteína promueve la resorción ósea y la reabsorción renal de calcio cuando se secreta en exceso por las células neoplásicas, produciendo hipercalcemia.^{45,48,49} La PTHrP también se ha identificado en leucemias causadas por virus linfotrópico a células T humanas tipo I y algunos cánceres de mama. En pocos casos se ha reportado la producción de prostaglandina E₂ o PTH.

La enfermedad de Paget del hueso puede producir hipercalcemia, particularmente en enfermos que tienen afección ósea diseminada. Este fenómeno es raro en pacientes ambulatorios, pero es más frecuente en los hospitalizados. El hipertiroidismo se relaciona con hipercalcemia moderada en aproximadamente 10 a 20 por ciento de los casos. El mecanismo exacto se desconoce, pero el recambio óseo acelerado parece ser la lesión principal.

La inmovilización, como la que ocurre durante la hospitalización o después de traumatismos graves, puede producir una hipercalcemia marcada; aunque ésta puede ser atribuida a la inactividad per se, es mucho más común cuando hay una causa independiente de recambio óseo acelerado, como la enfermedad de Paget o el crecimiento rápido en adolescentes.

El tratamiento con litio y los diuréticos tiacídicos pueden inducir hipercalcemia leve a moderada, generalmente con un aumento correspondiente en los niveles de PTHi; el síndrome es reversible al suspender el medicamento. Los pacientes deben ser vigilados durante 3 meses después de suspender cualquier medicamento. Si la hipercalcemia y el nivel aumentado de PTHi persisten, casi siempre existirá un adenoma paratiroideo o hiperplasia.

Aumento en la reabsorción renal de calcio

Tanto la PTH como la PTHrP estimulan la adenilato ciclasa renal. Por lo tanto, la hipercalcemia que producen, principalmente por resorción ósea, es exacerbada por una mayor reabsorción renal del calcio filtrado. La reabsorción de calcio contribuye también a la hipercalcemia en otras circunstancias. Los diuréticos tiacídicos inducen hipercalcemia de manera impredecible, y las publicaciones difieren en la frecuencia con que la hipercalcemia inducida por las tiacidas constituye una clave diagnóstica para la presencia de hiperparatiroidismo.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la aparición de hipercalcemia en la niñez, ausencia de hipercalcemia, fatiga, cefalea, artralgias y polidipsia. Los niveles de PTHi y de calcitriol no están aumentados y aunque la enfermedad se acompaña con frecuencia de hiperplasia paratiroidea, responde poco a la paratiroidectomía subtotal. El diagnóstico es especialmente difícil a menos de que la hipercalcemia inicie antes de los 10 años de edad (lo cual es muy raro en el hiperparatiroidismo primario o familiar) o que varios miembros de la familia estén afectados. La HHF es causada por un defecto autosómico dominante en los receptores sensibles a calcio tanto en las paratiroides como en los riñones: la secreción de PTH no es inhibida por el nivel habitual de calcio sérico y su excreción renal es desproporcionadamente baja para el nivel de hipercalcemia. El síntoma letal de hiperparatiroidismo neonatal severo es causado por la expresión homocigota del mismo defecto en el receptor.^{50,51}

Diagnóstico diferencial

La hipercalcemia que se descubre de manera incidental en el paciente ambulatorio es causada con mayor frecuencia por hiperparatiroidismo; en el enfermo hospitalizado, suele representar una complicación del cáncer. El hiperparatiroidismo suele acompañarse de acidosis hiperclorémica leve, con un nivel de cloro superior a 102 mEq/L y una cifra de fósforo inorgánico menor de 3 mg/dl. En la hipercalcemia no relacionada con hiperparatiroidismo el nivel de bicarbonato sérico se encuentra a menudo ligeramente elevado. Sin embargo, en la hipercalcemia aguda la presencia de deshidratación, insuficiencia renal y vómito complican las alteraciones electrolíticas.

La determinación de PTHi y de calcitriol constituyen el enfoque más directo para esclarecer la etiología de la hipercalcemia. El nivel de PTHi está elevado en el hiperparatiroidismo y suprimido en el resto de los estados hipercalcémicos. El nivel de calcitriol está elevado en el hiperparatiroidismo, la sarcoidosis, en algunos trastornos malignos y en la intoxicación por vitamina D, y reducido en la HHM. El aumento

en la concentración de AMPc urinario puede orientar en casos de hipercalcemia que son difíciles de clasificar.

TRATAMIENTO

Una elevación estable de los niveles de calcio sérico refleja un equilibrio entre el aporte de calcio del intestino y hueso y su pérdida a través del riñón. En algunos pacientes el ritmo de reabsorción ósea supera este balance y el desequilibrio produce hipercalcemia. Cuando los niveles de calcio comienzan a elevarse, la reabsorción de agua y sal en el túbulo contorneado distal se altera. La deficiencia de volumen, frecuentemente agravada por el vómito, ocasiona aumento en la reabsorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal. Finalmente, al disminuir el filtrado glomerular (y la filtración de calcio), además de la disminución de la entrada de calcio al hueso por la inactividad, se puede producir una hipercalcemia que ponga en peligro la vida del enfermo.

En el equilibrio o en la hipercalcemia estable, cuando los niveles séricos de calcio son menores de 14 mg/dl, el tratamiento de la hipercalcemia dependerá de la enfermedad subyacente. La mayoría de las causas de hipercalcemia pueden ser tratadas específicamente y casi siempre es mejor proceder de esta manera que considerar el tratamiento farmacológico crónico para disminuir los niveles séricos de calcio. Sin embargo, es urgente disminuir los niveles de calcio cuando éstos exceden los 14 mg/dl o cuando están entre 12 y 14 mg/dl y el sujeto está sintomático. Cuando los niveles de calcio se encuentran por abajo de 12 mg/dl es raro que la sintomatología severa pueda atribuirse a la hipercalcemia.

Existen varios métodos disponibles para el manejo de urgencia de la hipercalcemia.³⁹ La medida inicial consiste en restablecer el volumen extracelular y la filtración glomerular, habitualmente con 3 a 4 L de solución salina por día. Una vez que la diuresis es adecuada, si la concentración sérica de calcio está por arriba de 14.5 mg/dl, se agrega furosemide, 40 a 80 mg/día IV. Si el paciente no está totalmente alerta y no es capaz de beber, cada cuarta o quinta botella de líquido debe ser hipotónica para prevenir la hipernatremia. En los pacientes con función ventricular izquierda límite debe vigilarse la presión venosa con una línea central para evitar sobrecargar el corazón. Debe tenerse cuidado de evitar la depleción de potasio y magnesio.

Un nuevo tipo de fármacos sintéticos, los bifosfonatos, inhiben la resorción osteoclástica del hueso; algunos promueven también la formación ósea. El medicamento de elección para tratar la hipercalcemia es el pamidronato, y la dosis eficaz es de 45 a 60 mg en una sola infusión de 24 horas que se inicia cuando se establece buena diuresis. Se logra la normalización del calcio sérico con esta dosis en el 70 a 100 por ciento de los pacientes, y en los que tienen hipercalcemia severa pueden usarse 90 mg en 24 horas.⁵² Una vez que el calcio es normal, el tratamiento antitumoral puede ser eficaz para prevenir recurrencias de la hipercalcemia. Si no es posible administrar un tratamiento definitivo para el problema primario, puede tratarse con pamidronato IV en forma intermitente. El tratamiento con etidronato por vía oral, en dosis de 1,200 a 1,600 mg/día, suele prevenir las recurrencias de la hipercalcemia, pero no se ha autorizado su uso para este fin.

La calcitonina es otra alternativa para el tratamiento de la hipercalcemia. Actúa pronto, pero sus efectos son parciales y temporales, y su principal utilidad es ganar tiempo cuando no se dispone de otros agentes más potentes. La dosis es de 4 U MRC (*Medical Research Council*)/kg por vía subcutánea o intramuscular cada 12 horas. Con este tratamiento la concentración de calcio sérico disminuye 1 a 2 mg/dl en algunas horas, pero el efecto desaparece con igual rapidez y casi siempre se requieren otras medidas.

La prednisona, en dosis de 60 mg/día es un excelente suplemento en la intoxicación por vitamina D, mieloma, linfoma o cáncer de mama cuando la hipercalcemia ha sido precipitada por el tratamiento con esteroides sexuales.

La plicamicina es un potente agente antihipercalcémico que puede usarse para el tratamiento urgente de la hipercalcemia severa mientras se realizan los estudios diagnósticos. Por lo general se administra una dosis inicial de 15 a 25 µg/kg IV durante 4 a 6 horas; es mejor esperar antes de repetir la dosis hasta que los niveles de calcio comiencen a aumentar de nuevo.

El fosfato inorgánico, 1.0 a 1.5 g/24 horas IV logrará el control temporal de la mayoría de los episodios de hipercalcemia; este tratamiento debe usarse solo si los agentes más potentes no están disponibles o fueron ineficaces. Su empleo está limitado a los pacientes con nivel sérico de fosfato bajo; si la concentración de fosfato se encuentra en límites superiores normales o elevados existe riesgo de calcificación extraesquelética.

La hipercalcemia producida por hiperparatiroidismo agudo suele responder a las medidas antes descritas. Sin embargo en algunos casos el tratamiento conservador no reduce el nivel de calcio en forma eficaz cuando la hipercalcemia es grave y en estos casos la exploración paratiroidea de urgencia puede salvar la vida y debe realizarse en forma pronta.

Hipocalcemia

La hipocalcemia (concentración de calcio en suero por debajo de 8.5 mg/dl) es más frecuente cuando existe deficiencia o resistencia a calcitriol, el hipoparatiroidismo (deficiencia de hormona paratiroidea activa) es una causa mucho menos común.

ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo puede deberse a falla en las glándulas para secretar PTH o falla de los tejidos para reaccionar a ella (seudohipoparatiroidismo). Dentro de la amplia gama de trastornos en la secreción y

resistencia de los tejidos, hay muchas causas de hipoparatiroidismo [ver tabla 3].

Tabla 3 Patogenia de la hipocalcemia				
Mecanismo		Causas	Prueba	
			PTHi	Calcifediol
Ausencia de PTH		Paratiroidectomía	-	Normal
		Deficiencia paratiroidea idiopática	-	Normal
Resistencia a la PTH	Congénita	Seudohipoparatiroidismo		Normal o -
	Adquirida	Hipomagnesemia	Variable	Variable
		Insuficiencia renal crónica		Normal o -
		Malabsorción		-
		Tratamiento anticonvulsivo		Leve -
Diversas		Metástasis osteoblásticas		?
		Pancreatitis aguda		?
		Rabdomiolisis		?

La causa más común de hipoparatoridismo es la cirugía de tiroides. Con frecuencia no se identifican las cuatro glándulas durante la resección del tejido tiroideo, por lo que se considera que la deficiencia sea secundaria a infarto transoperatorio de las mismas.⁵³

La deficiencia paratiroidea idiopática ocurre en varias formas. En una, la insuficiencia se acompaña de deficiencia variable de otras glándulas, sobre todo de suprarrenales y tiroides, y de candidiasis mucocutánea persistente; los anticuerpos contra tejido endócrino son la característica común de esta enfermedad, que tiende a presentarse en familias y que en muchos casos se ha relacionado con un defecto en el cromosoma 21q22.3.⁵⁴ En una segunda forma, la deficiencia paratiroidea ocurre como parte del síndrome de Di George, que se caracteriza por linfopenia y aplasia de estructuras derivadas del tercer arco branquial, incluyendo el timo. El defecto se localiza en el cromosoma 22q11.⁵⁶ Por último, el hipoparatiroidismo idiopático puede ocurrir como un defecto aislado, de manera esporádica o hereditaria. En algunos casos se han detectado anticuerpos contra el receptor sensible a calcio.⁵⁶ Una forma autosómica dominante es causada por una mutación sin sentido en el gen que codifica para el receptor sensible a calcio. Al parecer confiere una mayor afinidad al calcio, causando inadecuada

liberación de PTH e hipocalcemia subsecuente.⁵⁷ Este aumento de función por mutación y su síndrome clínico son lo opuesto al defecto de pérdida de función que produce la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Un motivo importante para identificar este trastorno es que el tratamiento con vitamina D, que parece razonable, suele empeorar la hipercalcemia, el daño renal y causar nefrocalcinosis, y debe evitarse en pacientes sintomáticos.^{58,59}

En la variante ligada al cromosoma X, el defecto se ha localizado en el brazo largo de este cromosoma.⁶⁰ Es probable que el defecto se encuentre en la regulación de la secreción de PTH, más que en el gen en sí.

Otro mecanismo importante que produce hipoparatiroidismo es la resistencia a la acción de la PTH. Albright y colaboradores fueron los primeros en definir un síndrome en el que la hipocalcemia, la hiperfosfatemia y la hiperplasia tiroidea estaban relacionadas con talla corta, obesidad, cara redonda, huesos metacarpianos cortos y calcificación de los ganglios basales. Estos autores demostraron que la inyección de PTH no elevaba los niveles de calcio sérico ni los de fósforo en orina y acuñaron el término de pseudohipoparatiroidismo para esta enfermedad. La PTH no eleva los niveles de AMPc nefrogénico, lo que indica que hay un defecto en el receptor hormonal en el riñón. En algunas familias el defecto se ha localizado en la unidad reguladora de nucleótidos (Gs) que acopla el receptor de membrana a la adenilciclase. Este defecto también podría ser responsable de la resistencia ocasional a otras hormonas proteicas, como tirotropina, que se observa en estos pacientes.⁶¹ Sin embargo, existen algunos aspectos que son inexplicables, incluyendo una asociación inconstante entre la unidad reguladora defectuosa y la capacidad de la PTH para inducir el incremento en el AMPc. De hecho, los pacientes pseudohipoparatiroides pueden presentar alguna deficiencia en la actividad de GS, al igual que los pacientes que aparentan tenerla pero no son hipocalcémicos. Estos individuos normocalcémicos se clasificaban al principio como portadores de pseudohipoparatiroidismo. En la actualidad ambos síndromes se conocen como osteodistrofia hereditaria de Albright.⁶² Estos síndromes de resistencia a la PTH se han subclasificado por sus mecanismos moleculares, patrones de herencia, defectos genéticos y resistencia asociada a otras hormonas.⁶³

Los trastornos adquiridos en la secreción de PTH, en los efectos de la PTH o en la activación de la vitamina D, son mucho más comunes que los síndromes descritos previamente.⁶⁴ La hipomagnesemia altera la liberación de PTH y bloquea sus efectos hipercalcémicos, los niveles de calcio y fósforo séricos están bajos. Estos efectos dependen, al menos en parte, de la gravedad de la deficiencia de magnesio; la corrección de esta deficiencia restaura rápidamente la secreción de PTH, aunque la respuesta a la PTH se recupera en forma más lenta. Ya que los alcohólicos y otros individuos propensos a la desnutrición pueden tener deficiencia de magnesio, y como la tetania puede ocurrir por deficiencia de magnesio o calcio, para diagnosticar este tipo de hiperparatiroidismo se necesitan capacidad clínica y pruebas de laboratorio discriminantes. En forma alterna, la intoxicación alcohólica aguda puede acompañarse de disminución en la concentración sérica de calcio ionizado y de aumento en la excreción urinaria de calcio y magnesio. Estos cambios son consecuencia de una menor secreción de PTH, y suelen ser reversibles.⁶⁵ Es curioso que la hipermagnesemia también puede suprimir la secreción de PTH y provocar hipocalcemia.⁶⁶

La insuficiencia renal crónica es probablemente la causa más común de hipocalcemia, y ya se describieron los mecanismos que la producen [*ver antes*, Hiperparatiroidismo secundario]. Los individuos afectados generalmente tienen niveles elevados de fósforo, creatinina y nitrógeno de urea en sangre.

Deficiencia de vitamina D

Los precursores de vitamina D se absorben tanto de la piel como por el tubo digestivo. La deficiencia de vitamina D suele deberse a la combinación de exposición inadecuada a la luz solar y una dieta pobre en pescado y productos lácteos.⁶⁷ Se conocen varios defectos del metabolismo de la vitamina D. En el raquitismo resistente a vitamina D de tipo I existe menor conversión de 25-(OH)D₃ a calcitriol; en el raquitismo resistente a vitamina D de tipo II el defecto se encuentra en la unión del calcitriol a su receptor.

Ocurre malabsorción de calcio y vitamina D en las enfermedades del intestino delgado, y ocasionalmente en la deficiencia pancreática. La esteatorrea, no siempre obvia, hace necesaria la cuantificación de la grasa en las heces, y realizar estudios radiográficos del intestino delgado para confirmarla. En pacientes que se encuentran en los límites de deficiencia de vitamina D y con malabsorción de calcio, una diarrea aguda puede precipitar tetania.

El tratamiento con fenitoína y otros medicamentos anticonvulsivos ha sido relacionado como causa de deficiencia de vitamina D. Aunque la hipocalcemia franca no se observa frecuentemente, los enfermos que están tomando estos medicamentos pueden tener niveles séricos de calcio en límites inferiores normales, fósforo sérico bajo, elevación moderada de la fosfatasa alcalina y calcio urinario bajo, todos compatibles con osteomalacia. Las pocas biopsias de hueso disponibles muestran vetas osteoides sin calcificar, que es una característica distintiva de la osteomalacia. La patogenia de este defecto no se ha dilucidado por completo, pero la hipocalcemia puede agravar cualquier trastorno convulsivo y los niveles de calcio en límites inferiores normales, que en otras personas no tienen importancia, pueden ser peligrosos para enfermos con epilepsia.

Otras causas de hipocalcemia

Las causas diversas de hipocalcemia incluyen la pancreatitis aguda, en la que los mecanismos precisos no se han aclarado; la enfermedad metastásica osteoblástica, en la que se supone que hay desplazamiento de calcio y fósforo de líquido extracelular por un rápido depósito en las metástasis osteoblásticas; las transfusiones excesivas con sangre tratada con citrato, en donde la formación de complejos del calcio con el citrato infundido es el factor que produce el daño, y la insuficiencia renal inducida por la rabdomiolisis.⁶⁸

Los rasgos clínicos de la hipocalcemia dependen en parte de la causa de fondo, de la rapidez con que se desarrollan y de la presencia de enfermedades relacionadas. En casos de instalación aguda, como después de una tiroidectomía, la sintomatología común incluye parestesias peribucal, inquietud, depresión, y los signos de Chvostek o Trousseau. En los pacientes que desarrollan hipocalcemia en forma más gradual la fatiga, los calambres musculares y las mialgias son la sintomatología prominente. Sin embargo, estos síntomas son sutiles y es común confundirlos con rasgos inespecíficos de depresión o astenia. La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma o el descubrimiento casual de calcio sérico bajo pueden aclarar el diagnóstico.

El enfermo con hipocalcemia deberá ser evaluado bajo las bases fisiológicas básicas que han sido discutidas y que se resumen en la tabla 3. Como ya se mencionó, la concentración de calcio sérico se eleva por absorción gastrointestinal, resorción ósea, o reabsorción renal, este último proceso es el menos importante. Si los niveles de calcio sérico se encuentran disminuidos, el defecto radica en la mayoría de los casos en el intestino o en el hueso y las causas principales son la deficiencia de vitamina D y la ineficacia de la PTH. A menudo el trastorno de fondo es aparente: tiroidectomía previa, insuficiencia renal crónica o pancreatitis aguda grave. Cuando el mecanismo productor no es obvio, está indicado determinar los valores séricos de vitamina D y de PTHi; si la PTHi se encuentra elevada en presencia de hipocalcemia, es probable que la hormona sea ineficaz por carencia de vitamina D o a la resistencia de los órganos blanco a una o ambas hormonas. La concentración de 25-(OH)D₃ refleja la ingesta y reservas de vitamina D.⁶⁹ La depleción de vitamina D puede compensarse por un hiperparatiroidismo secundario, que puede aumentar la síntesis de calcitriol y por lo tanto, mantener los niveles de calcio sérico normales. Cuando la compensación es inadecuada, el calcio y fósforo sérico disminuyen y se desarrolla osteomalacia [*ver tabla 3*].

TRATAMIENTO DE LA HIPOCALCEMIA

La PTH no es práctica para uso clínico, pero las acciones muy similares de la vitamina D ofrecen una alternativa satisfactoria. La hipocalcemia generalmente es tratada con una combinación de calcio y vitamina D.

Existe gran cantidad de literatura sobre el uso de análogos sintéticos de la vitamina D.⁶ Para los pacientes con enfermedad hepática o malabsorción, el calcifediol puede usarse esperando que el riñón añada el grupo 1-alfa-H. Pueden emplearse dosis entre 50 y 300 µg/día. La 1-alfa-(OH)D₃ puede usarse en el hipoparatiroidismo y también en pacientes con enfermedad renal porque la 25-hidrolasa hepática usará la 1-(OH)D₃ como sustrato, la dosis es de 2 a 4 µg/día. También se dispone de calcitriol, y se han empleado dosis de 0.25 a 1.0 µg/día.⁷⁰ Las nuevas preparaciones parecen ser eficaces para aumentar la concentración de calcio sérico en pacientes hipoparatiroides, pero son más costosas que la vitamina D estándar y ofrecen pocas ventajas para la mayoría de los pacientes. La concentración sérica de calcio debe vigilarse para usar todas las formas de vitamina D en forma segura. Los análogos 1-OH de la

vitamina D son los que más producen hipercalcemia por la pérdida de la regulación habitual de la 1 α -OH hidroxilasa. Por este motivo se prefiere el calcitriol. La dosis requerida disminuye al normalizarse el calcio sérico y sanar las lesiones óseas. El calcitriol, usado en cantidades fisiológicas, y la 1-(OH)D₃ tienen un inicio y cese de acción rápidos, en caso de que la toxicidad obligara a suspenderlos. Es demasiado pronto para afirmar si las ventajas reales y posibles de los análogos sintéticos de la vitamina D justifican su mayor costo, pero su introducción marca una aplicación clínica excitante de adelantos científicos recientes.

Hipocalcemia después de tiroidectomía

Los síntomas agudos de la hipocalcemia después de una tiroidectomía pueden tratarse con gluconato de calcio; una dosis de 10 ml de solución al 10 por ciento, administrados lentamente por vía intravenosa, producen alivio casi inmediato. En casos leves se puede utilizar 1 g de cloruro de calcio tres veces al día durante 1 a 3 semanas, que después se reducen en forma gradual. Si se necesitan más de 4 días de tratamiento, por lo general se requiere la restitución permanente y bastarán 25,000 a 50,000 unidades de vitamina D diarios. Los niveles de calcio sérico deberán determinarse cada 2 semanas a partir del inicio del tratamiento y cada 6 meses después de haber alcanzado la estabilización de los valores, ya que la hipercalcemia episódica es común en estos pacientes. Deben mantenerse las cifras de calcio en 8.5 mg/dl, porque la excreción urinaria de calcio en hipoparatiroides tratados con vitamina D es muy alta. El calcio urinario debe determinarse de manera periódica; si se encuentra por arriba de 250 mg/día, el individuo deberá mantener una ingestión de líquidos elevada para evitar la formación de cálculos renales. La clortalidona y la restricción moderada de sodio pueden ser útiles como tratamiento complementario en pacientes que desarrollan hipercalcemia problemática o litiasis renal mientras se encuentran en tratamiento con vitamina D.

Hipocalcemia después de la paratiroidectomía

En enfermos hiperparatiroides que no padecen osteítis severa la hipocalcemia después de la paratiroidectomía generalmente refleja la supresión transitoria de las otras glándulas; la restitución temporal de calcio ayudará al sujeto hasta que la secreción de PTH se restablezca en las otras glándulas. Esta sustitución temporal mantendrá el bienestar del paciente hasta que se reanude la secreción de PTH. En individuos con osteítis severa la evolución posoperatoria suele caracterizarse por osteomalacia de varios meses de evolución con niveles séricos bajos de calcio y fósforo y fosfatasa alcalina elevada. El tratamiento con vitamina D acelerará la curación pero puede suspenderse después de 3 a 6 meses. Los casos que desarrollan tetania después de la resección de siete octavos de las paratiroides generalmente requerirán de tratamiento permanente con vitamina D.

Calcitonina y sus trastornos

La calcitonina es codificada por un gen que se localiza en el cromosoma 11. La secreción de calcitonina aumenta por el aumento súbito del calcio sérico, por dosis farmacológicas de algunos péptidos

gastrointestinales y por los agonistas beta adrenérgicos. Su secreción es inhibida por la hipocalcemia aguda y por los antagonistas beta. El papel fisiológico de estas influencias no es aún muy claro.

Ha sido difícil determinar cuál es el papel fisiológico de esta hormona.⁸ En cantidades farmacológicas suprime la resorción ósea, actuando en forma directa sobre los osteoclastos. Por tanto, modula la concentración sérica de calcio durante el recambio rápido de hueso, disminuyendo la hipercalcemia e, incluso en ocasiones, reduciendo concentraciones normales de calcio sérico. Sin embargo, la ausencia de calcitonina (v.gr., después de la tiroidectomía total) no se asocia con hipercalcemia, y cantidades excesivas de la hormona (v.gr., en el carcinoma medular del tiroides) no causan hipocalcemia.

El gen que codifica la síntesis de calcitonina puede, por transcripción alterna del ARNm, producir también otros ocho péptidos. La mayor parte de estos péptidos parecen tener función de neurotransmisores o parácrina, pero no hormonal. Uno de estos, conocidos como péptido relacionado con el gen de la calcitonina, es un neuropéptido y el más potente vasodilatador natural conocido.^{71,72}

En ciertas enfermedades se presentan cantidades enormes de calcitonina. En el carcinoma medular del tiroides la hipercalcitonemia es un marcador tumoral constante. Se ha notificado producción ectópica de calcitonina en muchos tumores, incluyendo de páncreas, pulmón, próstata, útero, vejiga, mama y melanoma.

La calcitonina es de gran utilidad terapéutica en la enfermedad de Paget del hueso. En este trastorno, cuya lesión básica es la osteolisis franca, la calcitonina alivia el dolor óseo, reduce el calcio urinario y antagoniza la hipercalcemia producida por la inmovilización; reduce también los niveles urinarios de hidroxiprolina y séricos de fosfatasa alcalina, que son indicadores generales de la gravedad de esta enfermedad. Se afirma que en algunos pacientes ha ocurrido mejoría de las lesiones óseas, aunque este beneficio es dudoso en la mayoría de las series publicadas. El tratamiento prolongado con calcitonina parece ser seguro y la hormona sigue siendo el agente más potente contra la enfermedad.

Reconocimientos

Figuras 3 a 5 Talar Agasyan

Bibliografía

1. Pocotte SL, Ehrenstein G, Fitzpatrick LA: Regulation of parathyroid hormone secretion. Endocr Rev 12:291, 1991 [PMID 1935823]

2. Brown EM: Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71:371, 1991
3. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al: Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575, 1993 [PMID 8255296]
4. Conklin BR, Bourne HR: Marriage of the flytrap and the serpent. *Nature* 367: 22, 1994 [PMID 8107768]
5. Chattopadhyay N, Mithal A, Brown EM: The calcium-sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocr Rev* 17:289, 1996 [PMID 8854047]
6. Walters MR: Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 13:719, 1992
7. McDermott MT: Calcitonin and its clinical applications. *The Endocrinologist* 2:366, 1992
8. Horne WC, Shyu J-F, Chakraborty M, et al: Signal transduction by calcitonin: multiple ligands, receptors, and signaling pathways. *TEM* 5:395, 1994
9. de Papp AE, Stewart AF: Parathyroid hormone-related protein: a peptide of diverse physiologic functions. *TEM* 4:181, 1993
10. Dunbar ME, Wysolmerski JJ, Broadus AE: Parathyroid hormone-related protein: from hypercalcemia of malignancy to developmental regulatory molecule. *Am J Med Sci* 312: 287, 1996 [PMID 8969618]
11. Mallette LE: The parathyroid polyhormones: new concepts in the spectrum of peptide hormone action. *Endocr Rev* 12:110, 1991
12. . Ebeling PR, Sandgren ME, DiMagno EP, et al: Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1, 25-dihydroxyvitamin D_3 and intestinal vitamin D receptor

concentrations in normal women. J Clin Endocrinol Metab 75:176, 1992 [PMID 1320048]

13. Khaw K-T, Sneyd M-J, Compston J: Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. BMJ 305:273, 1992
14. McKane WR, Khosla S, Egan KS, et al: Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. J Clin Endocrinol Metab 81:1699, 1996
15. Heaney RP: Calcium, parathyroid function, bone, and aging (editorial). J Clin Endocrinol Metab 81:1697, 1996
16. Potts JT: Hyperparathyroidism and other hypercalcemic disorders. Adv Intern Med 41:165, 1996
17. Arnold A: Genetic basis of endocrine disease 5: molecular genetics of parathyroid gland neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 77:1108, 1993
18. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, et al: Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. N Engl J Med 318:658, 1988 [PMID 3344017]
19. Cryns VL, Thor A, Xu H-J, et al: Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. N Engl J Med 330:757, 1994 [PMID 7906387]
20. Fischer JA: "Asymptomatic" and symptomatic primary hyperparathyroidism. Clin Investig 71:505, 1993
21. Tonner DR, Schlechte JA: Neurologic complications of thyroid and parathyroid disease. Med Clin North Am 77:251, 1993 [PMID 8419721]
22. Silverberg SJ, Bilezikian JP: Primary hyperparathyroidism: still evolving? J Bone Miner Res 12:856, 1997
23. Kleerekoper M, Bilezikian JP: A cure in search of a disease: parathyroidectomy for nontraditional features of primary hyperparathyroidism. Am J Med 96:99, 1994

24. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al: The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 126:433, 1997
25. Lairmore TC, Wells SA Jr: Parathyroid surgery and autotransplantation. *The Endocrinologist* 4:99, 1994
26. Pearl AJ, Chapnik JS, Freeman JL, et al: Pre-operative localization of 25 consecutive parathyroid adenomas: a prospective imaging/surgical correlative study. *J Otolaryngol* 22:301, 1993
27. Stevens SK, Chang J-M, Clark OH, et al: Detection of abnormal parathyroid glands in postoperative patients with recurrent hyperparathyroidism: sensitivity of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 160:607, 1993 [PMID 8430565]
28. Yousem DM: Parathyroid and thyroid imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 6:435, 1996
29. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. NIH Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 114:593, 1991
30. Brothers TE, Thompson NW: Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in elderly patients. *Acta Chir Scand* 153:175, 1987 [PMID 3604520]
31. Avioli LV: Hyperparathyroidism, estrogens, and osteoporosis. *Hosp Pract (Off Ed)* 26(1):115, 1991
32. Shane E, Bilezikian JP: Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocr Rev* 3:218, 1982
33. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, et al: Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 71:197, 1992 [PMID 1518393]
34. Obara T, Okamoto T, Kanbe M, et al: Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol* 13:134, 1997 [PMID 9088069]

35. Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J, et al: Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical history. *Surgery* 114:882, 1993 [PMID 8236009]
36. Slatopolsky E, Delmez JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11(suppl 3):130, 1996
37. Malluche H, Faugere M-C: Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193, 1990 [PMID 2205749]
38. Arnold A, Brown MF, Urena P, et al: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 95:2047, 1995 [PMID 7738171]
39. Chan FKW, Koberle LMC, Thys-Jacobs S, et al: Differential diagnosis, causes, and management of hypercalcemia. *Curr Prob Surg* 34:445, 1997
40. Nussbaum SR: Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:343, 1993
41. Seymour JF, Gagel RF: Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 82:1383, 1993 [PMID 8364192]
42. Cox M, Haddad JG: Lymphoma, hypercalcemia, and the sunshine vitamin (editorial). *Ann Intern Med* 21:709, 1994
43. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al: Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 326:1173, 1992 [PMID 1313547]
44. Haddad JG: Vitamin D-solar rays, the Milky Way, or both (editorial)? *N Engl J Med* 326:1213, 1992

45. . Wysolmerski JJ, Broadus AE: Hypercalcemia of malignancy: the central role of parathyroid hormone-related protein. *Annu Rev Med* 45:189, 1994 [PMID 8198376]
46. Mundy GR, Guise TA: Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 103:134, 1997 [PMID 9274897]
47. Goltzman D, Henderson JE: Parathyroid hormone-related peptide and hypercalcemia of malignancy. *Endocrine Neoplasms*. Arnold A, Ed. Kluwer Academic Publishers, Boston 1997, p 192
48. Martin TJ, Grill V: Hypercalcemia in cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 43: 123, 1992 [PMID 1525053]
49. Heath DA: Parathyroid hormone related protein. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:135, 1993
50. Pearce SHS, Brown EM: Calcium-sensing receptor mutations: insights into a structurally and functionally novel receptor (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1309, 1996
51. Heath H III, Odelberg S, Jackson CE, et al: Clustered inactivating mutations and benign polymorphisms of the calcium receptor gene in familial benign hypocalciuric hypercalcemia suggest receptor functional domains. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1312, 1996
52. Aaltonen J, Björnses, Sandkuijl L, et al: An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type 1 assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 8: 83, 1994 [PMID 7987397]
53. Carey AH, Kelly D, Halford S, et al. Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in DiGeorge syndrome. *Am J Med Genet* 51:964, 1992
54. Li Y, Song Y-H, Rais N, et al: Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 97: 910, 1996 [PMID 8613543]
55. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, et al: Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca^{2+} -sensing receptor gene mutation. *Nat Genet* 8:303, 1994 [PMID 7874174]
56. Heath D: Familial hypocalcemia - not hypoparathyroidism (editorial): *N Engl J Med* 335:1145, 1996
57. Pearce SHS, Williamson C, Kifor O, et al: A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 335:1115, 1996
58. Thakker RV, Davies KE, Whyte MP, et al: Mapping the gene causing X-linked recessive idiopathic hypoparathyroidism to Xq26-Xq27 by linkage studies. *J Clin Invest* 86:40, 1990
59. Faull CM, Welbury RR, Paul B, et al: Pseudohypoparathyroidism: its phenotypic variability and associated disorders in a large family. *Q J Med* 287:251, 1991

60. Schwindinger WF, Levine MA: Albright hereditary osteodystrophy. *The Endocrinologist* 4:17, 1994
61. Mallette LE: Pseudohypoparathyroidism. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 6th ed. Bardin CW, Ed. CV Mosby Co, St. Louis, 1997, p 577
62. Zaloga GP: Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 20:251, 1992
63. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, et al: Transient hypoparathyroidism during acute alcohol intoxication. *N Engl J Med* 324:721, 1991 [PMID 1997837]
64. Choltst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 310:1221, 1984
65. Anderson JJB, Toverud SU: Diet and vitamin D: a review with an emphasis on human function. *J Nutr Biochem* 5:58, 1994
66. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR: The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure: interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 305: 117, 1981 [PMID 6894630]
67. Katz BS, Jackson GJ, Hollis BW, et al: Diagnostic criteria of vitamin D deficiency. *The Endocrinologist* 3:248, 1993
68. Markowitz ME, Rosen JF, Smith C, et al: 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-treated hypoparathyroidism: 35 patient years in 10 children. *J Clin Endocrinol Metab* 55:727, 1982
69. Calcitonin gene related peptide (editorial). *BMJ* 302:739, 1991
70. Shekhar YC, Anand IS, Sarma R, et al: Effects of prolonged infusion of human alpha calcitonin gene-related peptide on hemodynamics, renal blood flow and hormone levels in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 67:732, 1991 [PMID 2006623]
71. Kao PC, van Heerden JA, Grant CS, et al: Clinical performance of parathyroid hormone immunometric assays. *Mayo Clin Proc* 67:637, 1992 [PMID 1434896]
72. Lockwood K, Bruun E, Transbøl I: Disease of the parathyroid glands. *Adv Surg* 9:177, 1975 [PMID 1103593]

Figuras

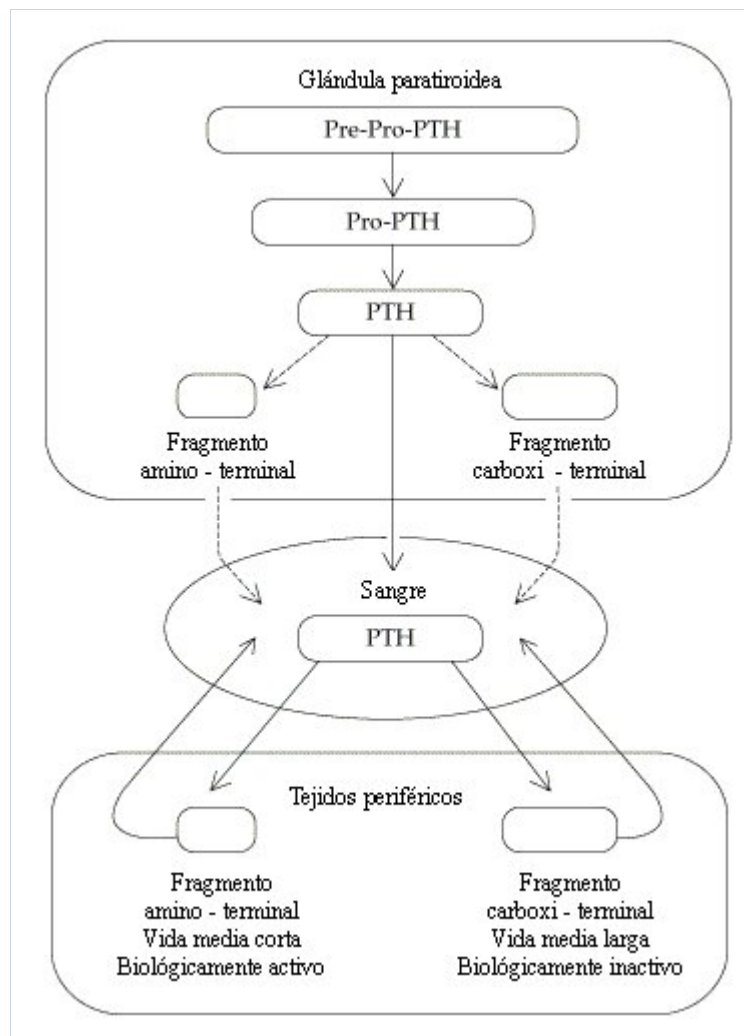


Figura 1 Síntesis de la hormona paratiroidea La síntesis de la hormona paratiroidea activa comienza cuando la hormona pre-pro-paratiroidea (pre-pro-PTH) es acortada a pro-paratiroidea (pro-PTH) (arriba). La hormona pro-paratiroidea es separada enzimáticamente para producir la forma activa. La hormona paratiroidea es transportada en la sangre a los tejidos periféricos (centro). Es separada de nuevo, probablemente en el hígado y riñón, para formar una molécula amino-terminal con vida media corta y potente actividad fisiológica y un fragmento carboxi-terminal con vida media más larga pero sin potencia fisiológica (abajo). Una pequeña cantidad de PTH es separada en fragmentos y liberada directamente de las paratiroides (líneas discontinuas).

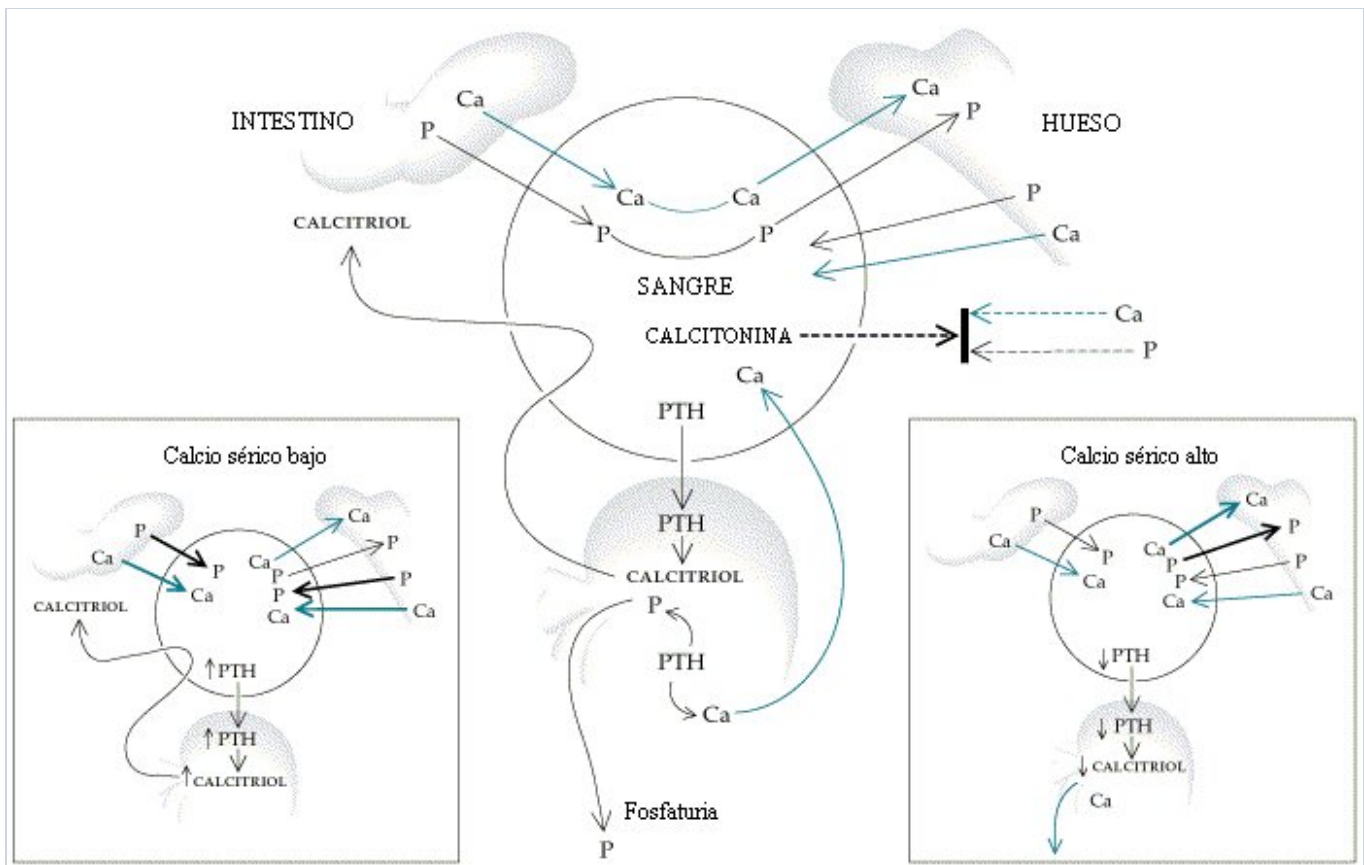


Figura 2 Metabolismo de calcio y fósforo (a) El metabolismo del calcio y del fósforo es controlado por la hormona paratiroidea (PTH), el calcitriol y la calcitonina. La PTH promueve la resorción de calcio (flechas azules) y fósforo (flechas negras) del hueso y la reabsorción de calcio por el riñón. El calcitriol tiene funciones similares y también estimula la absorción gastrointestinal de calcio. La PTH promueve la fosfaturia; siendo el calcitriol menos activo en este aspecto. La calcitonina (flecha negra discontinua) detiene la actividad osteoclástica (flechas azules y negras discontinuas) y minimiza la liberación súbita de calcio a la circulación contrarrestando la actividad de PTH y calcitriol. Las flechas gruesas corresponden a la magnitud relativa del flujo de calcio o fósforo. La porción de la figura con el título "calcio sérico bajo" (b) es un esquema idealizado de los cambios producidos sobre la PTH y calcitriol por la disminución del calcio sérico que no se debe a hipoparatiroidismo; de igual manera, la porción titulada "calcio sérico alto" (c) muestra una respuesta idealizada a la elevación en los niveles de calcio que no son debidos a un incremento en la PTH o a la lisis ósea. Ambos diagramas son una simplificación de los flujos de calcio y fósforo y de los efectos aún en duda de otras formas de vitamina D.

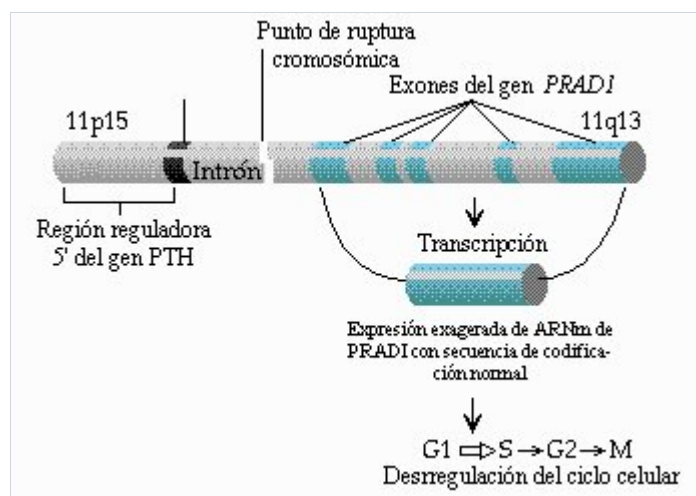


Figura 3 Estructura molecular del gen de PTH/PRAD1 Diagrama de la estructura molecular observada en forma directa del rearreglo del ADN PTH/PRAD1 en un subgrupo de adenomas paratiroides y sus secuencias funcionales. Se muestra el punto de ruptura del cromosoma entre la región reguladora del gen PTH (así como el exón 1 no codificante y parte de su primer intrón, desde 11p15 y el promotor intacto y cinco exones del gen PRAD1 de 11q13. La transcripción inicia con el primer exón PRAD1, usando su propio promotor. La transcripción PRAD1 activa es dirigida por activadores tisulares específicos a partir de la región del gen 5' PTH. 17

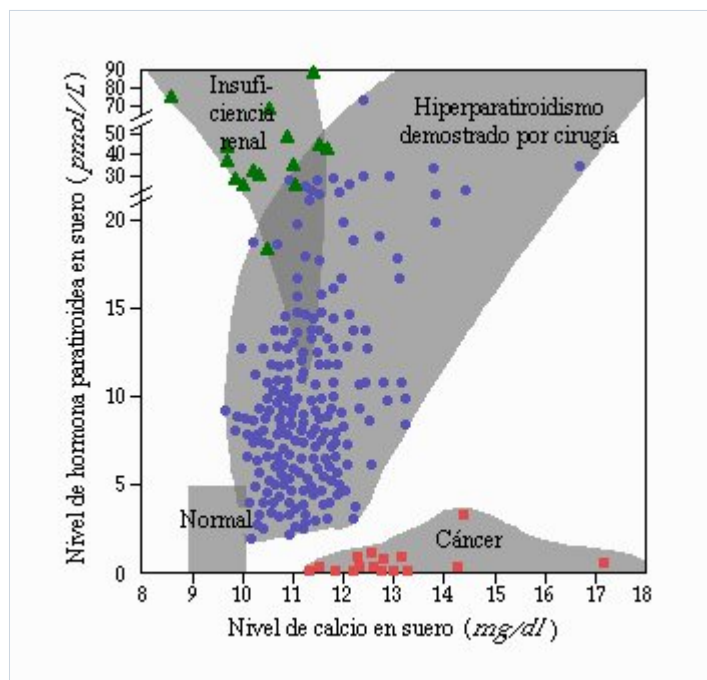


Figura 4 PTH y calcio en diferentes padecimientos Gráfica de las concentraciones de hormona paratiroidea contra el calcio sérico en 361 pacientes con hiperparatiroidismo demostrado por cirugía (círculos), 20 pacientes con hipercalcemia asociada con neoplasias (cuadros) y 16 pacientes con insuficiencia renal crónica (triángulos). 73

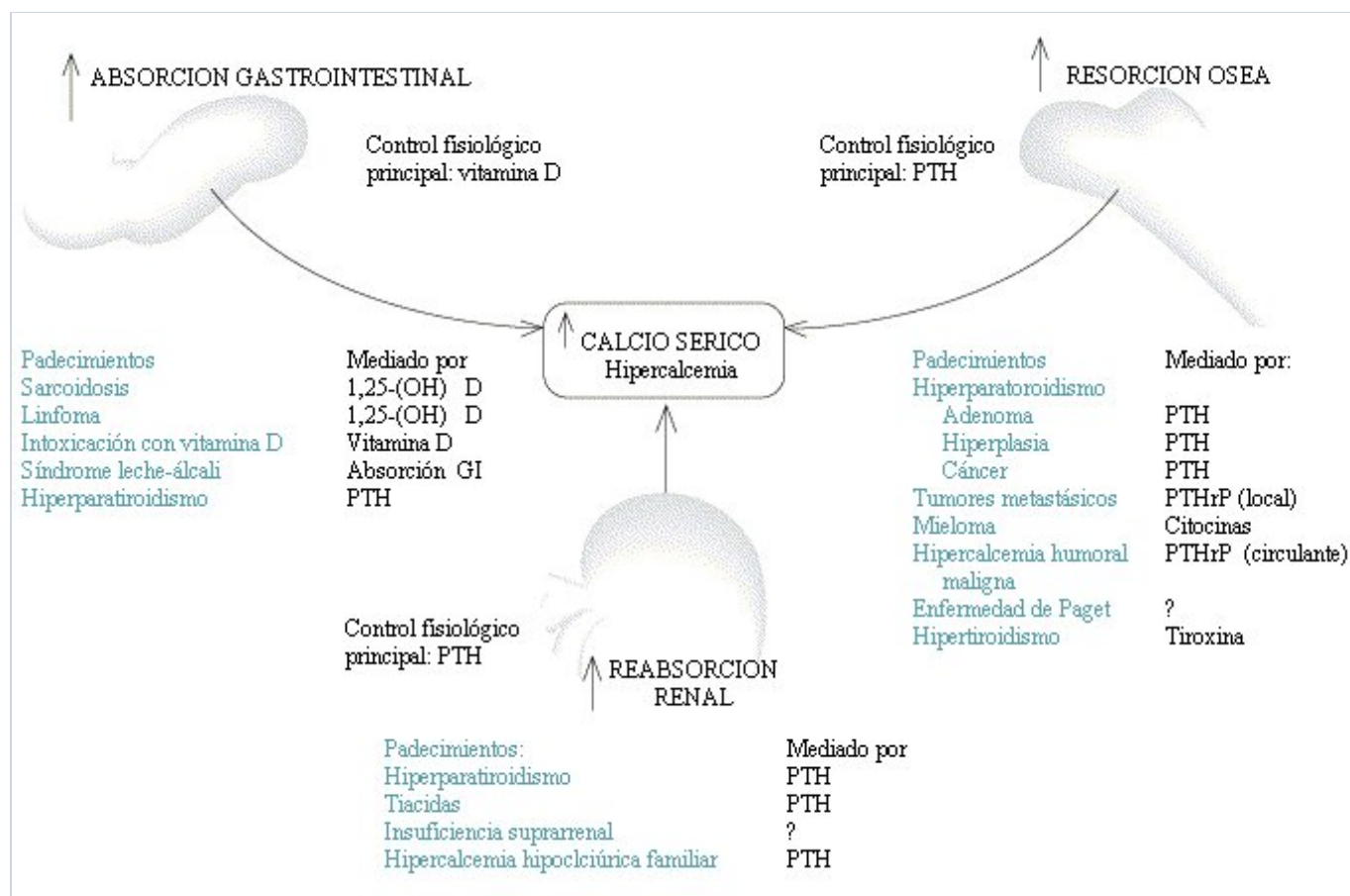


Figura 5 Patogenia de la hipercalcemia En la patogenia de la hipercalcemia, los aumentos en la absorción gastrointestinal (izquierda), resorción ósea (derecha), o reabsorción renal (abajo) causan un incremento en los niveles séricos de calcio. Varios padecimientos posibles pueden afectar cada sistema. Al hacer el diagnóstico diferencial es importante recordar los mecanismos fisiológicos normales (gris). Por ejemplo, el control predominante en la absorción gastrointestinal es la vitamina D y el principal en la superficie ósea y el riñón es la PTH.