

manual  
de **ENDOCRINOLOGÍA  
Y NUTRICIÓN**

**AUTORES:**

BOTELLA JI, VALERO MA, BEATO P, CANOVAS B,  
MARTÍN I, ÁLVAREZ F, GARCÍA G, LUQUE M,  
SÁNCHEZ AI, ROA C, PERALTA M, PINÉS PJ,  
ANTÓN T, CABANILLAS M, SANCHÓN R,  
MARTÍNEZ E.



# MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

## Autores:

**José Ignacio Botella Carretero**

*Médico Adjunto.*

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

**Miguel Ángel Valero González**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Nuestra Señora del Prado.  
Talavera de la Reina. Toledo.*

**Pilar Isabel Beato Víbora**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.*

**Bárbara Canovas Gaillemin**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.*

**Iciar Martín Timón**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid.*

**Francisco Álvarez Blasco**

*Médico Adjunto.*

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



**Gema García Romero de Tejada**

*Médico Adjunto.*

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

**Manuel Luque Ramírez**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de la Princesa. Madrid.*

**Ana Isabel Sánchez Marcos**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

**Carlos Roa Llamazares**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de Puertollano. Ciudad Real.*

**María Peralta Watt**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres.*

**Pedro José Pinés Corrales**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.*

**Teresa Antón Bravo**

*Médico Adjunto.*

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Nuestra Señora del Prado.  
Talavera de la Reina. Toledo*



**María de la O Cabanillas López***Médico Interno Residente.**Servicio de Endocrinología y Nutrición.**Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.***Raúl Sanchón Rodríguez***Médico Interno Residente.**Servicio de Endocrinología y Nutrición.**Hospital Ramón y Cajal. Madrid.***Elena Martínez Bermejo***Médico Interno Residente.**Servicio de Endocrinología y Nutrición.**Hospital Ramón y Cajal. Madrid.***S.V.P.:** 122/07-L-CM**Depósito legal:** M-50937-2007



## PRÓLOGO

Esta tercera edición del Manual de Endocrinología y Nutrición es sin duda el resultado del trabajo que los autores hemos realizado en los últimos ocho años, manteniendo una actualización y ampliación de los aspectos más relevantes de la especialidad, y presentándolos de una manera directa, accesible y práctica al médico especialista en endocrinología y nutrición y también a otros clínicos con interés en nuestra especialidad.

Hemos pretendido que la obra siga siendo fiel a la idea original, aquella que tuve cuando era residente de tercer año, que consistió en elaborar un manual práctico y resolutivo para el manejo del paciente con patología endocrinológica. Ello fue posible entonces con el apoyo indiscutible de mi amigo y compañero de residencia el Dr. Miguel Ángel Valero, así como con la muy relevante participación de las Dras. Pilar Beato y Bárbara Canovas, y por supuesto con el patrocinio de Novo Nordisk, que se ha mantenido fiel a las sucesivas ediciones y reimpresiones del manual.

Si bien inicialmente el apoyo del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Ramón y Cajal, en el que yo me formé como médico especialista, fue importante y necesario, en esta tercera edición, todos los autores que en ediciones anteriores eran residentes, se han convertido en médicos adjuntos de diversos Servicios de Endocrinología y Nutrición en distintos hospitales. Por ello, el manual ha perdido la referencia de Manual del Hospital Ramón y Cajal, y se han eliminado los coordinadores de las distintas secciones, que habían sido médicos adjuntos de gran experiencia en cada una de las mismas que supervisaron a los autores, muchos de ellos entonces médicos residentes.

Sin duda ha sido enormemente satisfactorio y emocionante el poder contar en esta tercera edición con la colaboración de prácticamente todos los autores de las ediciones previas, y muy especialmente con la de los autores de la primera edición, compañeros y amigos míos, que actualmente son gran-



des profesionales de nuestra especialidad. Espero que esta tercera edición siga cumpliendo con el propósito inicial y sea útil y práctico a un gran número de clínicos que se dedican a la endocrinología y nutrición.

*José Ignacio Botella Carretero*



## ÍNDICE

## SECCIÓN I. DIABETOLOGÍA.

- **Epidemiología, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. .... 13**
  - Concepto y epidemiología de la diabetes. .... 13
  - Diagnóstico de diabetes. .... 13
  - Clasificación de la diabetes. .... 13
- **Complicaciones agudas de la diabetes. .... 19**
  - Cetoacidosis diabética. .... 19
  - Situación hiperosmolar hiperglucémica no cetósica. .... 25
  - Hiperglucemia aislada. .... 27
  - Hipoglucemia secundaria al tratamiento. .... 28
- **Complicaciones crónicas de la diabetes. .... 31**
  - Nefropatía diabética. .... 32
  - Retinopatía diabética. .... 35
  - Neuropatía diabética. .... 38
  - Complicaciones crónicas macrovasculares. .... 42
  - Pie diabético. .... 46
- **Tratamiento. .... 52**
  - Dieta y ejercicio en la diabetes. .... 52
  - Antidiabéticos orales. .... 57
  - Insulinoterapia. .... 61
  - Objetivos de control. .... 68
- **Diabetes gestacional. .... 72**
  - Concepto. .... 72
  - Diagnóstico. .... 73
  - Tratamiento. .... 74
  - Complicaciones. .... 75
  - Pronóstico. .... 77





## SECCIÓN II. ENDOCRINOLOGÍA.

• <b>Patología hipofisaria</b> .....	<b>81</b>
– Hipopituitarismo .....	81
– Hiperprolactinemia .....	87
– Acromegalia .....	92
– Masas hipofisarias .....	97
– Diabetes insípida .....	102
– Secreción inadecuada de vasopresina .....	106
• <b>Patología del crecimiento y de las gónadas</b> .....	<b>110</b>
– Hipocrecimientos .....	110
– Pubertad normal .....	115
– Pubertad precoz .....	118
– Retraso puberal .....	121
– Hipogonadismo e infertilidad masculina .....	127
– Hipogonadismo e infertilidad femenina .....	134
• <b>Patología suprarrenal</b> .....	<b>138</b>
– Incidentaloma y carcinoma suprarrenal .....	138
– Insuficiencia suprarrenal .....	147
– Síndrome de Cushing .....	158
– Hiperaldosteronismos .....	169
– Feocromocitoma .....	175
– Hirsutismo y virilización .....	187
• <b>Patología del tiroides</b> .....	<b>204</b>
– Bocio .....	204
– Hipotiroidismo .....	208
– Hipertiroidismo .....	216
– Nódulo y cáncer de tiroides .....	228
– Tiroiditis .....	240
• <b>Patología ósea y metabolismo cálcico</b> .....	<b>247</b>
– Introducción a la patología ósea y del metabolismo cálcico .....	247
– Hipercalcemia .....	249
– Hipocalcemia .....	260
– Osteoporosis .....	270



- **Hipoglucemias** ..... 278
  - Clasificación y diagnóstico diferencial de las hipoglucemias ..... 278
  - Insulinoma ..... 286
- **Patología endocrina múltiple y tumores neuroendocrinos** ..... 291
  - Neoplasia endocrina múltiple ..... 291
  - Tumores carcinoides y síndrome carcinoide ..... 300
  - Tumores neuroendocrinos de páncreas ..... 305
  - Síndromes poliglandulares autoinmunes ..... 310

### SECCIÓN III. NUTRICIÓN.

---

- **Dislipemia** ..... 317
  - Introducción y diagnóstico ..... 317
  - Niveles de intervención ..... 320
  - Tratamiento ..... 321
- **Obesidad** ..... 326
  - Introducción y clasificación ..... 326
  - Terapia no farmacológica. .... 327
  - Terapia farmacológica ..... 329
  - Cirugía bariátrica ..... 331
- **Nutrición clínica** ..... 337
  - Requerimientos nutricionales ..... 337
  - Valoración nutricional ..... 346
  - Soporte nutricional ..... 362
  - Nutrición enteral ..... 368
  - Nutrición parenteral ..... 382
  - Nutrición en situaciones especiales ..... 394
  - Vitaminas y oligoelementos ..... 401





## **SECCIÓN I. DIABETOLOGÍA**





## EPIDEMIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

*Beato P, Cabanillas M*

### 1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES.

La diabetes se define como el conjunto de enfermedades que tienen como nexo común la hiperglucemia. La hiperglucemia se produce por un déficit absoluto o relativo de insulina, por un grado variable de resistencia a su acción, o por ambos.

La prevalencia global de la diabetes mellitus supera el 8-10%, si bien existen importantes diferencias entre países.

Además la diabetes mellitus tipo 2 puede mantenerse asintomática durante años. Se estima que un 50% de los individuos con diabetes mellitus tipo 2 no han sido diagnosticados. Por ello, la diabetes tipo 2 se ha convertido en un grave problema de salud pública.

### 2. DIAGNÓSTICO DE DIABETES.

Para establecer los criterios diagnósticos de diabetes es necesario identificar aquellos puntos de corte de glucemia a partir de los cuales aumenta el riesgo de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes. Los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y publicados en 2003 son los siguientes:

#### CRITERIOS DIAGNOSTICOS (ADA)

##### DIABETES MELLITUS

- Glucemia plasmática  $\geq 126$  mg/dl en ayunas.
- Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 g.
- Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl en cualquier momento del día con síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).

\*Cualquiera de los criterios, en ausencia de descompensación hiperglucémica franca, debe confirmarse en un día diferente con cualquiera de los tres criterios.



### GLUCOSA EN AYUNAS ALTERADA

- Glucemia plasmática entre 100 y 125 mg/dl en ayunas.

### INTOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

- Glucemia plasmática entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa.

Tanto la glucosa alterada en ayunas como la intolerancia oral a la glucosa son situaciones que predisponen al desarrollo de diabetes.

Debe realizarse una prueba de screening para detectar diabetes o prediabetes en las siguientes situaciones:

### SCREENING DE DIABETES

- Todos las personas mayores de 45 años, principalmente si  $IMC \geq 25$ , y si es normal repetir cada 3 años.
- Personas menores de 45 años, si  $IMC \geq 25$  y factores de riesgo adicional:
  - Inactividad física.
  - Familiares de primer grado con diabetes.
  - Población étnica de riesgo.
  - Madre de recién nacido con macrosomía o con diagnóstico de diabetes gestacional.
  - Hipertensión arterial.
  - HDL-colesterol  $< 35$  mg/dl y/o triglicéridos  $> 250$  mg/dl.
  - Intolerancia oral a la glucosa o glucosa en ayunas alterada.
  - Datos clínicos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico).
  - Enfermedad vascular.

Como prueba de screening puede usarse la glucemia plasmática en ayunas o la sobrecarga oral de glucosa.

## 3. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES.

La gran mayoría de los casos de diabetes se engloban en dos grandes grupos: la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes



mellitus tipo 2. La diabetes que se desarrolla durante el embarazo se define como diabetes gestacional. La diabetes secundaria a defectos genéticos, enfermedades del páncreas, endocrinopatías, infecciones, etc., es poco frecuente.

### CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

Diabetes mellitus tipo 1:

- Autoinmune
- Idiopática

Diabetes mellitus tipo 2

Diabetes debida a defectos genéticos en la función de la célula beta (MODY)

Defectos genéticos en la acción de la insulina: resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica

Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis

Endocrinopatías: acromegalia, Cushing, feocromocitoma, hipertiroidismo, glucagonoma, somatostatina, aldosteronoma

Fármacos: glucocorticoides, diazóxido, tiazidas,  $\alpha$ -interferón, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, pentamidina, tacrolimus, ciclosporina

Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus

Diabetes gestacional

La diabetes mellitus tipo 1 representa el 5-10% de los casos de diabetes. Se debe a la destrucción autoinmune de la célula  $\beta$  de los islotes pancreáticos, que da lugar a insulinopenia. La enfermedad se inicia en la infancia o juventud y el paciente necesita insulina para evitar la cetoacidosis.

El lugar genético en el que reside el 50% de la susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 1 es el locus de histocompatibilidad HLA del cromosoma 6. Los alelos DR y DQ son los principales determinantes del riesgo de diabetes mellitus tipo 1. El genotipo de mayor riesgo es el DR4/DR3, DQB1\*0302, DQB1\*0201. El alelo DQB1\*0602 tiene un papel protector.

En la destrucción inmunitaria de las células  $\beta$  intervienen tanto la inmunidad humoral como la celular. Son marcadores humorales de la destrucción inmune de la célula  $\beta$  los siguientes:





### AUTOINMUNIDAD EN LA DIABETES MELIITUS

anticuerpos frente a las células de los islotes (ICA).  
 anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD).  
 anticuerpos antiinsulina (AAI).  
 anticuerpos frente a la tirosín-fosfatasa de los islotes pancreáticos (IA-2).

Uno o más de estos anticuerpos están presentes en un 90% de los pacientes con diabetes autoinmune cuando se diagnostica la enfermedad.

Los linfocitos T citotóxicos activados y los macrófagos infiltran los islotes pancreáticos produciendo una “insulitis”. Esto concuerda con la infiltración linfocitaria que aparece en otras enfermedades autoinmunes.

Se diagnostica de diabetes Tipo LADA (diabetes autoinmune latente del adulto) a los pacientes con diabetes detectada en edades superiores a los 30 años pero que presentan autoanticuerpos circulantes dirigidos frente a antígenos de la célula β pancreática. Esta diabetes se comporta de forma parecida a la diabetes tipo 1.

La diabetes mellitus tipo 2 es la forma de diabetes más frecuente. Representa más del 90% del total de casos de diabetes. Su prevalencia está aumentando de forma rápida, en parte debido a los cambios en los hábitos de vida y a la mayor esperanza de vida de la población. El diagnóstico se realiza generalmente en edades superiores a los 30 años, si bien el aumento de la incidencia de obesidad infantil y juvenil está haciendo que se diagnostique la diabetes mellitus tipo 2 en edades cada vez más tempranas.

La patogenia de la diabetes tipo 2 reside en el desarrollo de resistencia a la insulina junto con una respuesta compensadora insuficiente de secreción de insulina. Los diabéticos tipo 2 no precisan insulina si bien pueden llegar a necesitarla en algún momento de su vida para controlar la glucemia. No suelen presentar cetosis pero pueden presentarla en determinadas circunstancias (infección o enfermedad graves).



En la diabetes mellitus tipo 2 la influencia genética es importante, mayor que en la diabetes tipo 1. La concordancia entre gemelos monocigóticos es superior al 80%, frente a un 40-50% en la diabetes mellitus tipo 1. El riesgo de presentar intolerancia a la glucosa o diabetes en los familiares de primer grado de los pacientes diabéticos tipo 2 es alto. Es muy probable que existan varios genes implicados en el origen de la diabetes mellitus tipo 2. Se habla, por tanto, de una enfermedad poligénica.

A menudo la diabetes tipo 2 forma parte del “síndrome metabólico”, junto con alteraciones como hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad que, como la diabetes tipo 2, aumentan el riesgo cardiovascular. El 80-90% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son obesos. Una dieta rica en hidratos de carbono y grasas, así como una vida sedentaria, favorecen la aparición de este trastorno.

Entre otros tipos de diabetes cabe destacar la diabetes por defectos genéticos relacionados con la secreción de la insulina. Se trata de formas de diabetes debidas a defectos monogénicos en la función de la célula  $\beta$ . Este tipo de diabetes se ha denominado MODY (*madurity onset diabetes of youth*). Generalmente en estos pacientes la diabetes se diagnostica antes de los 25 años. La hiperglucemia se debe a una alteración en la secreción de insulina, con una sensibilidad a la insulina preservada. El patrón de herencia es autosómico dominante. Suele cursar con una hiperglucemia leve. Se han identificado hasta el momento seis alteraciones genéticas responsables de diferentes tipos de MODY.

Los tipos 2 y 3 engloban a un 65% de los MODY. La forma más frecuente, el MODY 3, se asocia a mutaciones en el gen, localizado en el cromosoma 12, que codifica un factor de transcripción hepático llamado FNH-1 (factor nuclear hepatocitario-1). El MODY 2 se asocia con mutaciones en el gen de la glucoquinasa situado en el cromosoma 7p, que da lugar a una molécula de glucoquinasa alterada. En el MODY 4 la alteración se encuentra en el cromosoma 13, que codifica el FPI-1 (factor promotor de insulina-1).



**DIABETES TIPO MODY**

Cromosoma 12q, FNH-1 $\alpha$ : MODY 3  
Cromosoma 7p, glucoquinasa: MODY 2  
Cromosoma 20q, FNH-4 $\alpha$ : MODY 1  
Cromosoma 13q, FPI-1: MODY 4  
Cromosoma 17q, FNH-1 $\beta$ : MODY 5  
Cromosoma 2q, neuroD1: MODY 6

**Bibliografía.**

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:3160-3167.
2. Medical management of type 1 diabetes. American Diabetes Association. Fourth edition. 2004.
3. Diabetes mellitus. Up to date 15.1. 2007.
4. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007. *Diabetes Care*. 2007; 30:S4-S41.
5. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30: S42-S47.



## COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES

*Cabanillas M, Beato P*

### 1. CETOACIDOSIS DIABÉTICA.

#### INTRODUCCIÓN.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación metabólica aguda propia de la diabetes mellitus tipo 1 (también puede aparecer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sometidos a un estrés severo), sin hiperosmolaridad importante. Su comienzo es agudo y cursa con cifras moderadas de hiperglucemia, provocada por un déficit absoluto o relativo de insulina. Puede ser la primera manifestación de una diabetes mellitus tipo 1 no diagnosticada o responder a un aumento en los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ya conocida.

#### EPIDEMIOLOGÍA.

Incidencia de 2%-5%/diabetes mellitus tipo 1/año.  
Mortalidad inferior al 5% en la actualidad.

#### FISIOPATOLOGÍA.

Déficit absoluto/relativo de insulina + aumento de hormonas contrarreguladoras.

#### CAUSAS PRECIPITANTES.

Son causas precipitantes de CAD las siguientes:

CAUSAS PRECIPITANTES DE CAD	
ETIOLOGÍA	FRECUENCIA
Infección	30%-40%
Supresión o disminución de insulina	15%-20%
IAM, ICTUS, traumatismos, shock	10%-15%
Ninguna causa aparente	20%-25%
Otras causas: alcohol, fármacos, debut de diabetes mellitus tipo 1	



El mal cumplimiento terapéutico, después de las infecciones intercurrentes, es una de las causas más frecuentes de CAD, ya sea por razones psicológicas o debido a una deficiente instrucción del paciente, especialmente cuando los episodios son recurrentes.

Es una de las complicaciones serias más comunes asociadas al tratamiento con infusores subcutáneos de insulina, presentándose en cerca de 1/80 pacientes/mes de tratamiento.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Son manifestaciones clínicas de la CAD las siguientes:

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE CAD**

clínica cardinal de diabetes: polidipsia, poliuria y pérdida de peso.  
astenia, anorexia.  
dolor abdominal.  
náuseas y vómitos.  
calambres.

Los signos que pueden estar presentes en la exploración son:

#### **SIGNOS CLÍNICOS DE CAD**

aliento "afrutado".  
respiración de Kussmaul: respiraciones rápidas y profundas.  
deshidratación intensa, con hipotensión postural y taquicardia.  
alteración del nivel de conciencia, desde obnubilación a coma profundo.  
defensa abdominal en ausencia de enfermedad a este nivel.

### **DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico de CAD se realiza en base a los siguientes datos:

- Presencia de hiperglucemia, habitualmente superior a 300 mg/dl. Puede ser más baja en caso de ayuno prolongado o ingesta de alcohol.
- Glucosuria y cetonuria intensas.



- Cetonemia: la evolución de la cetoacidosis puede ser analizada mediante la medición directa de beta-hidroxibutirato, el cetoácido circulante en mayor proporción. Las tiras reactivas no deben usarse a tal efecto, ya que determinan acetoacetato y acetona, que no contribuyen a la cetoacidosis en estos pacientes, pudiendo incluso aumentar durante el tratamiento.
- pH arterial bajo (< 7,30): la acidosis puede ser grave (pH de 6,9 a 7,2) y el bicarbonato descender a 5-15 mEq/L. El Anión-GAP ( $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ ) está elevado (>15 mmol/L). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de acidosis metabólica con elevación del Anión-GAP (cetoacidosis alcohólica, acidosis láctica, fallo renal crónico o toxicidad por metanol, etilenglicol o salicilatos).
- Potasio sérico: puede estar elevado, a pesar de la pérdida total de potasio, debido al intercambio de potasio del espacio intracelular al extracelular que ocurre durante la acidosis sistémica.
- El fosfato sérico se eleva (6-7 mg/dl), pero el fosfato corporal total está disminuido.
- El sodio sérico disminuye (125-130 mEq/L), debido a que la hiperglucemia grave extrae el agua celular hacia el espacio intersticial. En general, por cada 100 mg/dl de glucemia superior a la normal, el sodio sérico disminuye 1,6 mEq/L. Los niveles de sodio también pueden estar falsamente disminuidos por la presencia de hipertrigliceridemia, frecuente en la CAD.
- Osmolalidad sérica: puede medirse mediante pruebas estándar de depresión del punto de congelamiento, o bien calcularse la osmolalidad sérica efectiva con la siguiente fórmula:

#### Osmolalidad sérica

$$\text{mOsm} / \text{L} = 2 (\text{Na}) + \text{Glucosa (mg/dl)} / 18$$

Los valores fisiológicos oscilan entre 280-300 mOsm / L.

- Creatinina: puede estar falsamente elevada (su análisis es



interferido por los cuerpos cetónicos), sin que ello indique la presencia de insuficiencia renal.

- Hasta en el 90% de pacientes con CAD existe una elevación de la amilasa sérica, que no justifica el diagnóstico de pancreatitis aguda.
- Otras alteraciones de laboratorio: leucocitosis con desviación izquierda, elevación de CPK, hipertransaminasemia.

### CRITERIOS DE INGRESO EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Son criterios de ingreso en UCI los siguientes:

#### CRITERIOS DE INGRESO

HCO<sub>3</sub> < 10 mEq/L

pH < 7,20

K > 6 mEq/L

Hipotensión refractaria a reposición de volumen

Insuficiencia renal u oligoanuria

Disfunción del sistema nervioso central

Insuficiencia cardíaca

Enfermedad grave asociada

### TRATAMIENTO.

#### 1) MONITORIZACIÓN INTENSIVA.

En general, ésta debe mantenerse hasta la estabilidad clínica del paciente, definida por la normalización de las cifras de glucemia (150-200 mg/dl) y la desaparición de la acidosis. Se deben llevar a cabo las siguientes medidas:

- Canalización de vía venosa periférica. Valorar vía venosa central y medición de PVC en caso de compromiso hemodinámico.
- Control de tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, balance hídrico y situación neurológica: cada 1-2 horas.
- Determinación de glucemia capilar horaria.
- Determinación de ionograma, BUN, creatinina, osmolalidad



y gasometría venosa: cada 4 horas. Realizar gasometría arterial al ingreso, siendo innecesaria su repetición durante el tratamiento de la CAD (el pH venoso, alrededor de 0,03 unidades inferior al arterial, es adecuado para valorar la respuesta al tratamiento, evitando el dolor y las posibles complicaciones derivadas de la punción arterial).

– ECG: al ingreso y repetir el registro según K sérico.

### 2) REPOSICIÓN HÍDRICA.

Contribuye directamente a reducir la hiperglucemia y los niveles de hormonas contrarreguladoras.

Debe realizarse inicialmente reposición con solución salina normal (SSF 0,9%): 1 litro en la primera hora, seguido de 500 ml/h en las siguientes 4 horas y 250 ml/h durante las 4 h siguientes.

Si Na > 150 mEq/L: reponer con solución salina “seminormal” (SSF 0,45 %).

Cuando la glucemia sea <250 mg/dl: añadir SG 5%. Esta conducta previene el desarrollo de hipoglucemia y reduce la posibilidad de edema cerebral que podría producirse como consecuencia del descenso rápido de glucemia. Mantener sueros fisiológicos, siempre administrados en “Y” con los glucosados para asegurar el aporte continuo de glucosa.

Ajustar líquidos según el grado de deshidratación.

### 3) INSULINA.

El tratamiento insulínico se administra según las siguiente pautas:

Bolo inicial de 0,15 U/Kg de insulina regular en dosis única intravenosa.

Continuar con una perfusión continua de insulina a un ritmo de 5-10 U/h (0,1 U/Kg/h): 50 U de insulina regular en 500 ml de SSF a 50-100 ml/h.

Si no se consigue una disminución de la glucemia al ritmo deseado (50-100 mg/h), aumentar la perfusión de insulina a 10-20 U/h.

Cuando la glucemia sea < 250 mg/dl: reducir la infusión de





insulina a la mitad y añadir sueros glucosados.

Mantener la perfusión de insulina hasta que la cetoacidosis se haya controlado: bicarbonato  $> 18$  mEq/L y pH  $> 7,3$ .

Suspender la perfusión de 1 a 2 horas después de la administración de la primera dosis de insulina subcutánea.

#### 4) POTASIO.

Es necesario conocer los niveles séricos de potasio antes de iniciar su reposición en los sueros (en forma de cloruro potásico: 1 ampolla de CLK equivale a 10 mEq de K).

En general, existe una pérdida de potasio corporal total; sin embargo, es frecuente que sus niveles sean normales o elevados, debido a la movilización desde el interior de las células al espacio extracelular como consecuencia de la acidosis. Al corregir la acidosis, el potasio regresa al compartimento intracelular, pudiendo presentarse hipopotasemia si no se inicia su reposición.

Pauta de reposición de potasio:

Si  $K < 3$  mEq/L, reponer 40-60 mEq/h y esperar 30 minutos para administrar insulina.

Si  $K 3-4$  mEq/L, poner 30 mEq/h.

Si  $K 4-5$  mEq/L, administrar 20 mEq/h.

Si  $K 5-6$  mEq/L, poner 10 meq/h.

Si  $K > 6$  mEq/L, no iniciar pauta de reposición.

#### 5) BICARBONATO.

Sólo está indicada su administración para niveles de bicarbonato  $< 5$  mEq/L, pH  $< 7$ ,  $K > 7$  mEq/L o depresión respiratoria severa (con pH  $< 7,15$ ).

El tratamiento con bicarbonato puede ocasionar aumento de la acidosis intracelular e incrementa el riesgo de hipopotasemia, acidosis paradójica del SNC, alcalosis de rebote y desplazamiento de la curva de hemoglobina hacia la izquierda. También se ha relacionado con el desarrollo de edema cerebral en niños.

El déficit de bicarbonato se puede calcular de la siguiente forma:  $0,3 \times \text{peso (en Kg)} \times (\text{HCO}_3 \text{ deseado} - \text{HCO}_3 \text{ medido})$ .



Una tercera parte del déficit calculado se administra en 30-60 min y se vuelve a medir posteriormente el pH.

Se recomienda su administración en forma de soluciones isotónicas: bicarbonato 1/6 Molar (500 cc equivalen a 82 mEq de bicarbonato).

#### 6) FOSFATO.

Raramente se requiere su reposición durante el tratamiento de la CAD.

No se ha demostrado ningún beneficio clínico aparente asociado a la administración de fosfato, aunque podría estar indicada en casos de hipofosfatemia grave (<1 mg/dl).

Su administración aumenta el riesgo de hipocalcemia severa con tetania, por lo que en ningún caso debe reponerse a una velocidad mayor de 3 a 4 mmol/hora.

## **2. SITUACIÓN HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICA NO CETÓSICA.**

---

### **INTRODUCCIÓN.**

Es una descompensación metabólica grave en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia severa (habitualmente > 600 mg/dl), osmolaridad plasmática elevada (>300 mOsm/Kg) y deshidratación, en ausencia de cetoacidosis significativa (en ocasiones, pH <7,30 por acidosis láctica/uremia asociadas).

### **EPIDEMIOLOGÍA.**

Representa 1:1000 de los ingresos hospitalarios, habitualmente en mayores de 50 años y en el 35% de casos como complicación de una diabetes conocida. Presenta una mortalidad en torno al 15%. Se asocian con mayor mortalidad la edad avanzada, eventos cardiovasculares precipitantes, hipotensión, acidosis y concentraciones elevadas de urea en plasma.



### CAUSAS PRECIPITANTES.

Son causas precipitantes de SHHC las siguientes:

#### CAUSAS PRECIPITANTES DE SHHC

Debut de diabetes mellitus tipo 2 (hasta en el 25% de casos).  
Infecciones y sepsis.  
IAM, Ictus.  
Procesos digestivos: pancreatitis aguda, hemorragias, vómitos, diarrea.  
Traumatismos, quemados, golpes de calor.  
Fármacos: esteroides, tiazidas, calcioantagonistas, betabloqueantes, fenitoína.  
Incumplimiento de la terapia con insulina.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La instauración suele ser insidiosa, precedido durante días o semanas de síntomas de debilidad, poliuria, polidipsia y alteración del nivel de conciencia, junto con una reducción en la ingesta de líquidos.

Se debe sospechar siempre en ancianos con deterioro del nivel de conciencia, focalidad neurológica aguda, deshidratación y shock.

### TRATAMIENTO.

En general, similar al de la CAD, incluyendo la administración de insulina y la corrección de la deshidratación y de las anomalías electrolíticas asociadas.

El éxito del tratamiento depende del rápido diagnóstico, los cuidados generales adecuados y la corrección de los factores precipitantes o agravantes.

#### 1) REPOSICIÓN DE LÍQUIDOS.

Se inicia con suero salino isotónico (0,9 %), a un ritmo inicial de 1 litro en los primeros 30-60 minutos (si no existe compromiso cardiaco), seguido de suero salino hipotónico (0,45%) si el sodio sérico corregido es  $>150$  mmol/L (500 ml/h en las



primeras 3-4 horas). En caso de hiponatremia, continuar la restitución hídrica con salino isotónico.

Cuando la glucemia sea <250 mg/dl, añadir suero glucosado al 5% (continuar con infusión en “Y” de suero salino si el estado de deshidratación del paciente lo requiere).

Líquido a reponer (en L.) = [(Na actual/Na deseado x agua total)] - agua total; agua total = 0,6 x peso corporal: Sumar 1500-2000 ml de necesidades basales e infundir el 50% en las primeras 12 horas.

### 2) *INSULINA.*

Se puede emplear la misma pauta que en la CAD (bolo inicial de 0,15 U/Kg, seguido de infusión continua a 0,1 U/Kg/h). Pasar a pauta de insulina subcutánea cuando se consiga la estabilización del paciente.

### 3) *POTASIO.*

El déficit es menor y se pierde menos potasio por la orina a causa de la diuresis osmótica que en la CAD.

Sin embargo, debido a que el potasio inicial no suele estar elevado (no suele haber acidosis sistémica) y a que desciende con rapidez tras la instauración de la insulinoterapia, se recomienda iniciar su reposición más precozmente que en la cetoacidosis, vigilando siempre que la diuresis sea adecuada. Los pacientes con potasio inicial <3,3 mEq/L deben recibir tratamiento energético con fluidos y potasio antes de iniciar insulinoterapia.

### 4) *BICARBONATO.*

No suele ser necesaria su administración, salvo por la presencia de acidosis láctica.

## **3. HIPERGLUCEMIA AISLADA.**

---

Ante la presencia de hiperglucemia aislada en un paciente con diabetes conocida, se debe descartar la existencia de una complicación aguda (CAD, SHHNC) e investigar la presencia



de alguna causa desencadenante.

En pacientes en tratamiento con insulina se puede administrar una dosis de insulina rápida, para lo que podemos emplear la regla del 1500/1800:

- Paciente tratado con insulina humana: dividir 1500 entre la dosis total de insulina diaria.
- Paciente tratado con análogos de insulina: dividir 1800 entre las unidades totales diarias de insulina.

El resultado equivale al descenso de la glucemia (en mg/dl) por cada unidad de insulina rápida administrada.

En ausencia de enfermedades intercurrentes que requieran ingreso hospitalario, se puede dar el alta al paciente ajustando su tratamiento previo, ya sea aumentando la dosis de insulina o los antidiabéticos orales.

#### **4. HIPOGLUCEMIA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO.**

Se define por la presencia de síntomas compatibles\*, concentración baja de glucosa en plasma (<50 mg/dl) y desaparición de los síntomas tras la normalización de los niveles de glucosa (triada de Whipple).

\*síntomas neuroglucopénicos (derivados del aporte insuficiente de glucosa para la función normal del SNC, llegando a producir confusión y coma) y síntomas de hiperactividad autónoma (se incluyen síntomas adrenérgicos, como taquicardia, sudoración, temblores, y síntomas parasimpáticos, como náuseas y hambre).

En algunos pacientes, especialmente aquellos sometidos a terapia intensiva con insulina, las hipoglucemias pueden ser asintomáticas.

#### **CLASIFICACIÓN.**

- Leve: percepción de síntomas adrenérgicos. El paciente conserva capacidad para autotratarse.
- Moderada: existe clínica neuroglucopénica, pero con autonomía para tratarse.
- Grave: deterioro neurológico que requiere la asistencia de



otra persona.

### **ETIOLOGÍA.**

La hipoglucemia es la complicación más frecuente en diabéticos tratados con insulina. A pesar de ser menos frecuentes en pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales, las hipoglucemias producidas por sulfonilureas pueden ser más prolongadas y requerir la administración de sueros glucosados.

Entre las causas más frecuentes en diabéticos tipo 1 se encuentran dosis excesivas de insulina, variabilidad en la absorción subcutánea, retraso u omisión de una comida o aporte insuficiente de carbohidratos, comidas ricas en grasas, ejercicio intenso y consumo de alcohol.

En diabéticos tipo 2 los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de hipoglucemias son: edad avanzada, nutrición insuficiente, insuficiencia renal o interacciones medicamentosas con sulfonilureas (AAS, anticoagulantes orales, alcohol).

### **TRATAMIENTO.**

Paciente consciente: aportar 15-20 g de carbohidratos (1,5-2 raciones) en forma de hidratos de carbono de absorción rápida (150 g de zumo o bebida de cola, 1 sobre de azúcar, 3 caramelos, 3 comprimidos de glucosa). Repetir a los 15 minutos si persiste la hipoglucemia. Seguidamente, puede ser necesario administrar 20 g de carbohidratos de absorción lenta para prevenir recurrencias (1-2 piezas de fruta, 6 galletas tipo "María", 2 vasos de leche, 40 g de pan).

Paciente inconsciente: canalizar vía periférica y administrar una o dos ampollas de glucosa al 50%. Se puede repetir a los 15 minutos si es necesario. Continuar con una perfusión de suero glucosado al 5-10%. Realizar controles de glucemia cada 30-60 minutos e iniciar alimentación oral tan pronto como sea posible. En diabéticos tratados con insulina se puede administrar 1 mg de glucagón vía subcutánea o intramuscular.



En hipoglucemias secundarias a tratamiento con sulfonilureas se recomienda mantener al paciente en observación, al menos durante las 24 horas siguientes al episodio.

En pacientes tratados con inhibidores de las alfa-glucosidasas: emplear monosacáridos (no disacáridos) para su corrección.

### Bibliografía.

1. Andrew J. Krentz, Malcolm Nattrass. Acute metabolic complications in diabetes. En: John C. Pickup, Gareth Williams. Textbook of diabetes 1. 3ª ed.
2. K. George M, M. Alberti. Diabetic acidosis, hyperosmolar coma and lactic acidosis. En: Kenneth L. Becker. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3ª ed.
3. Umesh Masharani, John H. Karam. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. En: Francis S. Greenspan, David G. Gardner. Endocrinología básica y clínica. 5ª ed.
4. Abbas E, Haleh Haerian, Burton D. Treatment of diabetes ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults. Up To Date 2007.
5. C. López, F.J Vilchez, C. Coserria, M. Aguilar. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Optimización del cuidado del paciente diabético 2006.

## COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

*Beato P, Cabanillas M*

La hiperglucemia mantenida produce daño en varios órganos, fundamentalmente riñón, retina, sistema nervioso y sistema cardiovascular.

El DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) demostró que las intervenciones destinadas a mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 reducían el riesgo de aparición y enlentecían la progresión de las complicaciones crónicas microvasculares de la diabetes. El tratamiento insulínico intensivo reducía la incidencia de nuevos casos de retinopatía hasta en un 76% en comparación con el tratamiento convencional y de neuropatía diabética clínica en un 64%.

El UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demostró que el beneficio del control glucémico sobre las complicaciones microvasculares era extensible a los pacientes con diabetes tipo 2.

En el momento del diagnóstico, un 20% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen retinopatía diabética y un 10% presentan nefropatía diabética.

### Bibliografía.

1. Diabetes mellitus. Up to date 15.1. 2007.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-853.





## NEFROPATÍA DIABÉTICA

*Beato P, Cabanillas M*

### 1. EPIDEMIOLOGÍA.

La nefropatía diabética es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal y de entrada en programa de diálisis. Es la complicación específica de la diabetes con mayor mortalidad.

### 2. HISTOLOGÍA.

Los cambios anatomopatológicos más característicos de la nefropatía diabética son la expansión mesangial, el engrosamiento de la membrana basal glomerular y la esclerosis medular, ya sea difusa o nodular (nódulos de Kimmelstiel-Wilson).

### 3. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO.

La excreción normal de albúmina en orina es menor de 20 mg/min (30 mg/día). La primera manifestación de la nefropatía diabética es la aparición de valores bajos pero anormales de albúmina en orina, lo que se denomina microalbuminuria. La microalbuminuria es un importante factor predictor de progresión a nefropatía diabética establecida. Las fases de la nefropatía diabética son las siguientes:

NEFROPATÍA DIABÉTICA.		
Fase	Marcador	
Incipiente	Microalbuminuria	20 - 200 µg/min (30-300 mg/día)
Establecida	Proteinuria	> 200 µg/min (>300 mg/día)
Avanzada	IRC	CrCl reducido



Un resultado positivo de microalbuminuria debe repetirse al menos dos o tres veces en varios meses consecutivos pues pueden existir falsos positivos, debidos a fiebre, ejercicio, mal control glucémico, etc.

Es también válida para el despistaje de nefropatía diabética la utilización del cociente albúmina/creatinina en muestra única, con la primera orina de la mañana. Se habla de microalbuminuria con valores entre 30 y 300  $\mu\text{g}/\text{mg}$  de creatinina.

La microalbuminuria en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 no representa exclusivamente nefropatía diabética, sino que también puede representar enfermedad cardiovascular subyacente.

La excreción de albúmina debe examinarse anualmente a partir de los 5 años del diagnóstico en la diabetes tipo 1 y desde el momento del diagnóstico en la diabetes tipo 2.

Los pacientes con nefropatía diabética y diabetes mellitus tipo 1 casi invariablemente tienen otros datos de enfermedad microvascular, ya sea retinopatía diabética o neuropatía diabética. Tanto es así, que la ausencia de retinopatía diabética en un paciente con enfermedad renal obliga a descartar otras causas de nefropatía no diabética. La relación entre nefropatía y retinopatía es menos predecible en la diabetes mellitus tipo 2.

#### 4. TRATAMIENTO.

---

Es importante detectar y tratar precozmente la nefropatía diabética, pues ningún estudio ha demostrado que el control glucémico pueda ralentizar la progresión a insuficiencia renal crónica terminal cuando la proteinuria supera los 300 mg/día. En pacientes con nefropatía diabética incipiente o establecida, los IECAS y los antagonistas del receptor de angiotensina II enlentecen la progresión de la enfermedad, incluso en pacientes normotensos. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la asociación de ambos fármacos.

El control glucémico y tensional debe optimizarse.

El tabaco es un factor de riesgo de progresión de la nefropatía diabética.



Con un tratamiento efectivo, la microalbuminuria puede revertir a normoalbuminuria o puede estabilizarse.

Los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 20-30 ml/min deben entrar en programa de diálisis.

## 5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO.

---

El objetivo de control de tensión arterial en el paciente diabético es 130/80 mmHg., pues la hipertensión arterial expone al paciente con diabetes a un riesgo cardiovascular importante. La mayoría de los pacientes necesitan la combinación de dos o más fármacos para alcanzar este objetivo de control. Se recomiendan como fármaco de elección los IECAS o los antagonistas del receptor de angiotensina II. Como segunda línea se emplean los diuréticos tiazídicos, los antagonistas de los canales del calcio, los  $\beta$ -bloqueantes y los  $\alpha$ -bloqueantes.

### Bibliografía.

1. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2007; 24(5):486-493.
2. DeFronzo. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Third edition. Wiley. 2004.
3. Finne P, Reunanen A, Stenman S. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2005; 294(14):1782-1787.
4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003; 63(1):225-232.
5. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345:861-869.



## RETINOPATÍA DIABÉTICA

*Beato P, Cabanillas M*

### 1. EPIDEMIOLOGÍA.

Los pacientes con diabetes tienen una incidencia de ceguera 25 veces mayor que la población general. En los países desarrollados, la diabetes es la principal causa de pérdida importante de agudeza visual.

### 2. CLÍNICA.

El signo clínico inicial de la retinopatía diabética es el microaneurisma. La retinopatía diabética proliferativa implica la formación de nuevos vasos sanguíneos. Los nuevos vasos son frágiles y pueden dar lugar a hemorragias. La fibrosis de los mismos aumenta el riesgo de desprendimiento de retina traccional.

FASES DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	
No proliferativa	Microaneurismas Hemorragias puntiformes y “en llama” Exudados duros y algodonosos Edema macular
Proliferativa	Formación de neovasos Hemorragia vítrea Desprendimiento de retina Glaucoma neovascular

El edema macular puede estar presente en cualquiera de las fases de la retinopatía y es una de las principales causa de pérdida visual relacionada con la diabetes. Se define el edema macular clínicamente significativo como aquel engrosamiento de la retina que afecta a la fóvea y por consiguiente a la visión central.



### **3. SCREENING.**

---

Es fundamental el despistaje de la retinopatía diabética en todos los pacientes, puesto que la retinopatía diabética no proliferativa sólo provoca síntomas visuales si está asociada a edema macular, y puesto que su tratamiento precoz es, al menos parcialmente, efectivo.

Se recomienda la realización de un fondo de ojo anual mediante oftalmoscopio y con dilatación pupilar. La primera exploración debe realizarse en la diabetes mellitus tipo 2 en el momento del diagnóstico, puesto que pueden encontrarse lesiones debidas a una diabetes previa de larga evolución no diagnosticada. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se inicia el despistaje anual a partir de los 5 años del diagnóstico. Antes de la pubertad no es necesario el screening, ya que la retinopatía diabética en niños es excepcional.

En pacientes con retinopatía diabética no proliferativa leve-moderada, la exploración debe repetirse cada 6-9 meses. En pacientes con retinopatía no proliferativa grave o proliferativa, el seguimiento debe ser al menos trimestral, si bien debe individualizarse cada caso.

En la paciente gestante, el fondo de ojo debe valorarse antes del embarazo y posteriormente en cada trimestre y durante el primer año postparto, pues existe riesgo de desarrollo o progresión de la retinopatía.

### **4. TRATAMIENTO.**

---

El óptimo control glucémico es el tratamiento prioritario de la retinopatía diabética, ya que es el principal determinante de su aparición y progresión.

No obstante, el control glucémico estricto, instaurado de forma brusca, puede dar lugar a un empeoramiento transitorio de la retinopatía, por lo que se recomienda que dicho control glucémico sea progresivo. En fase de retinopatía avanzada, el control glucémico estricto no revierte las lesiones.

La fotocoagulación con láser es el tratamiento específico



de la retinopatía diabética. Se realiza en la fase de retinopatía diabética no proliferativa grave o proliferativa (panfotocoagulación) o en el edema macular (fotocoagulación focal).

La panfotocoagulación supone la aplicación de entre 1.200 y 1.600 quemaduras de láser de 500  $\mu$ m de diámetro, evitando la mácula. El edema macular se trata con impactos pequeños de láser, de entre 50 y 100  $\mu$ m, en la región macular.

Son efectos adversos de la fotocoagulación panretiniana la reducción de la visión periférica, las alteraciones leves en la visión de los colores y la disminución de la agudeza visual en la oscuridad.

La vitrectomía puede restaurar parte de la visión en pacientes con hemorragia vítrea o desprendimiento de retina traccional.

### Bibliografía.

1. Hoerle S, Kroll P. Evidence-based therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2007; 221(2):132-41.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology* 1991; 98:766-785.
3. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007. *Diabetes Care*. 2007; 30:S4-S41.
4. DeFronzo. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Third edition. Wiley. 2004.



## NEUROPATÍA DIABÉTICA

*Beato P, Cabanillas M*

### 1. CLASIFICACIÓN.

La alteración del sistema nervioso periférico y autónomo es la complicación más frecuente de la diabetes, llegando a afectar a más un 50% de los pacientes

Las formas más frecuentes de neuropatía diabética son las siguientes:

#### NEUROPATÍA DIABÉTICA

Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal  
 Mononeuropatías (craneales y periféricas)  
 Amiotrofia diabética  
 Neuropatía autónoma

La polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal es la forma más frecuente de neuropatía diabética. Los síntomas sensoriales suelen predominar sobre la afectación motora. Se caracteriza por una pérdida progresiva y simétrica de la sensibilidad distal. Afecta inicialmente a los miembros inferiores y posteriormente se extiende a los miembros superiores, con el típico patrón en “guante y calcetín”. La pérdida de sensibilidad puede dar lugar a la aparición de úlceras por presión en los miembros inferiores, que pueden derivar en gangrena y obligar a la amputación.

Las mononeuropatías pueden ser craneales o periféricas. Las craneales afectan sobre todo a pares craneales (III, IV y VI) y cursan con diplopia, ptosis, alteración en los reflejos pupilares y/o dolor unilateral. Suelen ser reversibles de forma espontánea en pocas semanas. Es frecuente la mononeuropatía periférica con afectación del nervio mediano.

La amiotrofia diabética es una radiculopatía proximal motora que afecta a las raíces L2, L3 y L4. Se caracteriza por debilidad proximal en los músculos del muslo y la cintura pelviana, con



dolor y atrofia de los mismos. Suele afectar a varones de más de 65 años. Habitualmente se recupera espontáneamente en un período de 6 meses a 2 años, a diferencia de la polineuropatía sensitiva y la neuropatía autónoma, que habitualmente progresan con la evolución de la diabetes.

La neuropatía autónoma da lugar a múltiples síntomas:

### NEUROPATÍA AUTÓNOMA

Síntomas cardiovasculares: hipotensión postural, taquicardia

Síntomas gastrointestinales: gastroparesia, diarrea, estreñimiento, disfunción esofágica

Síntomas genitourinarios: incontinencia urinaria, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada

Neuropatía sudomotora: sequedad cutánea, anhidrosis distal

Hipoglucemias inadvertidas

La diarrea diabética se caracteriza por ser acuosa e indolora, con exacerbaciones nocturnas. Puede acompañarse de incontinencia fecal. Los brotes pueden ser episódicos, alterando con períodos de estreñimiento o de ritmo intestinal normal.

La diabetes mellitus causa disfunción eréctil por afectar tanto al componente neurológico como vascular de la erección, si bien la neuropatía autónoma es la principal responsable de este trastorno. La disfunción eréctil es 3 veces más frecuente en pacientes diabéticos que en el resto de la población.

## 2. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la neuropatía diabética suele ser clínico y de exclusión de otras causas de neuropatía (hipotiroidismo, déficits vitamínicos, síndromes paraneoplásicos, etc.).

Debe realizarse una exploración anual con inspección completa del pie para identificar eritemas, callos, deformidades óseas,





erosiones, etc. Asimismo, deben explorarse la sensibilidad táctil, con monofilamento de 10 g, la sensibilidad vibratoria, con un diapasón de 128 Hz, las sensibilidades dolorosa, térmica y posicional y los reflejos del pie.

La prueba para el diagnóstico de la polineuropatía diabética es el estudio electrofisiológico (electromiograma y electroneurograma).

### 3. TRATAMIENTO.

---

Los fármacos usados en el tratamiento de la polineuropatía diabética son los siguientes:

FÁRMACO	DOSIS
Amitriptilina (Tryptizol®)	25-150 mg/día
Gabapentina (Neurontín®)	300-3600 mg/día
Pregabalina (Lyrica®)	300-600 mg/día
Capsaicina (Capsicín®)	2-4 veces al día, tópico

Los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes son el tratamiento de primera línea. Los efectos adversos principales de los antidepresivos tricíclicos son mareos y síntomas anticolinérgicos, que limitan su uso. Estos efectos parecen menores si se empieza con dosis bajas administradas al acostarse y se va aumentando la dosis hasta que se alivian los síntomas.

Los anticonvulsivantes más empleados son gabapentina y pregabalina, por sus efectos analgésicos. Sus principales efectos adversos son somnolencia y mareos.

En pacientes con gastroparesia se recomiendan comidas frecuentes y de poco volumen. Puede usarse metoclopramida (Primperán®) o domperidona (Motilium®) media hora antes de las comidas.

La diarrea diabética se trata con antidiarreicos como la loperamida (Fortasec®). Puede ser necesario el uso de



antibióticos si existe sobrecrecimiento bacteriano.

La hipotensión ortostática puede responder a medidas posturales y aumento de la ingesta de sal, aunque a veces es necesaria la expansión de volumen con el mineralocorticoide fludrocortisona (Astonín®).

El tratamiento de primera línea de la disfunción eréctil son los inhibidores selectivos de la 5-fosfodiesterasa de GMP cíclico, enzima que inhibe la degradación del óxido nítrico. Con ello el óxido nítrico prolonga su efecto sobre el inicio y el mantenimiento de la erección. Los fármacos de este grupo disponibles en el mercado son sildenafil, tadalafilo y vardenafilo. Sus efectos adversos son cefaleas, mareo, congestión nasal, rubefacción y síncope. No deben usarse en combinación con nitratos por el riesgo de hipotensión y síncope.

Fármaco	Inicio de acción (h)	Duración de acción (h)	Dosis
Sildenafil (Viagra®)	1	4	25-100 mg
Vardenafilo (Levitra®)	0,6	4-6	10-20 mg
Tadalafilo (Cialis®)	2	17-21	5-20 mg

### Bibliografía.

1. Medical management of type 1 diabetes. American Diabetes Association. Fourth edition. 2004.
2. Boulton AJM. Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2007; 14:141-145.
3. Martin CL, Albers J, Herman WH. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006; 29:340-344.
4. Boulton AJM, Vinil AI, Arezzo JC. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956-962.
5. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122(8):561-568.



## COMPLICACIONES CRÓNICAS MACROVASCULARES

*Cabanillas M, Beato P*

### 1. INTRODUCCIÓN.

Las formas clínicas de presentación incluyen la enfermedad cardiovascular (ECV), la enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular.

La ECV es la principal causa de mortalidad entre los pacientes con diabetes. Un 70-75% de muertes entre la población diabética se deben a ECV, siendo el infarto agudo de miocardio el responsable del 30% de las mismas.

Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y 2 tienen una mayor prevalencia de enfermedad vascular, presentando un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular de 2 a 4 veces con respecto a la población general, siendo mayor en mujeres.

La enfermedad aterosclerótica del diabético es más severa y extensa y se manifiesta más precozmente.

### 2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Son factores de riesgo asociados los siguientes:

#### FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

- Dislipemia
- Hipertensión
- Obesidad
- Consumo de tabaco
- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria
- Presencia de micro/macroalbuminuria
- Hipercoagulabilidad
- Resistencia a la insulina



Los síndromes cardiovasculares se presentan de forma a la de la población no diabética, aunque pueden manifestarse a edades más tempranas y con mayor frecuencia de forma asintomática.

En cuanto al diagnóstico, son candidatos a la realización de una prueba de esfuerzo cardiaco los pacientes con sintomatología típica o atípica, ECG anormal en reposo, antecedentes de enfermedad periférica o carotídea oclusiva y los pacientes sedentarios mayores de 35 años que inician un programa de ejercicio físico intenso.

En pacientes asintomáticos con dos o más factores de riesgo asociados, no hay evidencia de que las pruebas de detección de isquemia miocárdica no invasivas mejoren la evolución o la aplicación del tratamiento adecuado.

La gammagrafía y el ecocardiograma de esfuerzo están indicados en pacientes con prueba de esfuerzo anormal o incapaces de realizarla.

La prevención de ECV se lleva a cabo mediante la modificación de los estilos de vida y el control de factores de riesgo asociados:

- realización de ejercicio físico regular.
- pérdida de peso: en pacientes con IMC > 30 se recomienda, como objetivo inicial, pérdida del 10% de peso corporal. En pacientes no obesos, mantener IMC < 25.
- abandono del hábito tabáquico.
- optimización del control glucémico: HbA1C < 6%.
- control tensional: objetivos de TAS < 130 mmHg y TAD < 80 mmHg.
- control lipídico: en pacientes sin ECV manifiesta, el objetivo es un LDL < 100 mg/dl. En aquellos con ECV, reducir LDL a < 70 mg/dl. Mantener TG < 150 mg/dl y colesterol HDL > 40 mg/dl (en mujeres > 50 mg/dl).

### 3. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

---

El riesgo de enfermedad cerebrovascular es 2-4 veces mayor en pacientes con diabetes.



Las manifestaciones clínicas y los procedimientos diagnósticos son iguales a los de la población no diabética.

La prevención se basa en el óptimo control metabólico de la diabetes mellitus y los factores de riesgo asociados.

### **4. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA.**

---

La incidencia es 4 veces superior a la de la población no diabética.

La afectación suele ser más distal, por debajo de las rodillas, y con mayor calcificación vascular que en la población general. Los síntomas más precoces de la enfermedad incluyen frialdad, parestesias y hormigueos (estadio I); claudicación intermitente (estadio II); aparición de dolor en reposo (estadio III) y alteraciones tróficas (estadio IV).

La aproximación diagnóstica se realiza cuando existe clínica característica y ausencia de pulsos distales en la exploración. Debe realizarse el cálculo del índice tobillo-brazo (mediante estudio Doppler de miembros inferiores).

El tratamiento se basa en las siguientes pautas:

Medidas generales: extremar cuidados de los pies, control metabólico estricto, pérdida de peso y abandono del hábito tabáquico.

Tratamiento farmacológico: antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel) y pentoxifilina.

Cirugía de revascularización: requiere la realización de arteriografía previa para localizar las lesiones y determinar su extensión y reversibilidad. Las indicaciones de cirugía incluyen dolor de reposo o claudicación que interfiere con la actividad normal del paciente, y la aparición de áreas de gangrena.

### **5. INDICACIONES DE ANTIAGREGACIÓN EN PACIENTES DIABÉTICOS.**

---

– Prevención secundaria:

Aspirina (75-162 mg/día) en pacientes con diabetes y antecedentes de enfermedad vascular (IAM, cirugía



de revascularización, ACV o AIT, enfermedad vascular periférica, claudicación o angina).

– Prevención primaria:

Aspirina (75-162 mg/día) en diabéticos tipo 1 y 2 y riesgo cardiovascular (>40 años o FRCV asociados).

### Bibliografía.

1. K. Hehenberger, G. L King. Cardiovascular complications of diabetes mellitus. En: Kenneth L. Becker. Principles and practice of endocrinology and metabolism.
2. Peter J. Grant, J Andrew Davis. Cardiovascular diseases and diabetes. En: John C. Pickup, Gareth Williams. Textbook of diabetes 2. 3ªed.
3. Umesh Masharani, John H. Karam. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. En: Francis S. Greenspan, David G. Gardner. Endocrinología básica y clínica. 5ª ed.
4. Diabetes care. Estándares para la asistencia médica de la diabetes 2007. ADA. Vol 30.
5. M. Gonzalo, M. Domínguez, F. Soriguer. Macroangiopatía diabética. Optimización del cuidado del paciente diabético. 2006.



**PIE DIABÉTICO***Cabanillas M, Beato P***1. INTRODUCCIÓN.**

El pie diabético es una importante causa de morbilidad: una tercera parte de la población diabética tiene riesgo de desarrollar un pie diabético y hasta el 10% presenta úlceras en los pies.

Las úlceras del pie diabético son debidas a neuropatía (60-70%), isquemia (15-20%), o ambas (15-20%), y frecuentemente se complican con infección.

La tasa de amputaciones se podría reducir en más del 50% con la identificación y el tratamiento precoces de los factores de riesgo: en todos los pacientes diabéticos se debe realizar una evaluación cuidadosa de los pies, al menos anualmente, para identificar los factores de alto riesgo.

Aumentan el riesgo de úlceras o amputaciones los siguientes factores:

**FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE ÚLCERAS**

diabetes de > 10 años de evolución  
 sexo masculino  
 pobre control glucémico  
 existencia de complicaciones cardiovasculares, renales o retinianas  
 presencia de neuropatía periférica, alteraciones biomecánicas y deformidades óseas de los pies  
 enfermedad vascular periférica  
 antecedentes de úlcera o amputación  
 bajo nivel socio-económico

**2. ETIOPATOGENIA.**

El desencadenante suele ser un mínimo traumatismo externo y en muchas ocasiones las úlceras se producen por el simple



trauma intrínseco de la marcha.

La presencia de neuropatía diabética ocasiona pérdida de sensibilidad protectora, atrofia de la musculatura interósea y deformidad del pie. Todo ello contribuye al aumento de presiones plantares que favorecen la ulceración, siendo la neuropatía diabética el factor de riesgo más importante para la aparición de las úlceras del pie diabético.

La enfermedad vascular periférica produce una disminución del flujo sanguíneo del pie y puede ser causa de aparición de úlceras tras un traumatismo, al tiempo que dificulta la cicatrización de las mismas.

### 3. DIAGNÓSTICO.

#### 1) EVALUACIÓN DEL ESTADO NEUROLÓGICO.

Se deben seguir los siguientes pasos:

- Indagar acerca de síntomas sugestivos de neuropatía diabética: cansancio, dolor, disestesias y parestesias localizados en pies y pantorrillas. Agravamiento nocturno y mejoría con la deambulación.
- Examinar de la piel: especialmente entre los dedos y en la base de los metatarsianos. Investigar la presencia de zonas de eritema o formación de callos, indicativas de áreas con posible daño tisular.
- Valorar la presencia de deformidades óseas, limitación en la movilidad de las articulaciones y alteraciones de la marcha.
- Explorar las sensibilidades superficial, térmica, de presión, propioceptiva y vibratoria:
  - \*sensibilidad térmica: es una de las primeras en afectarse. Se puede explorar utilizando una barra con dos polos de temperatura diferente.
  - \*sensibilidad superficial: valorar aplicando un algodón en las distintas zonas del pie y anotando aquellas zonas en las que hay pérdida de sensibilidad.
  - \*sensibilidad de presión: localiza zonas con pérdida de sensibilidad protectora y, por tanto, en riesgo de ulceración. Se explora utilizando un monofilamento que ejerce 10 g de





presión en cada punto aplicado.

\*sensibilidad propioceptiva y vibratoria: la primera determina la capacidad del paciente para discriminar la posición de los dedos y la segunda se explora utilizando un diapasón aplicado sobre prominencias óseas. Ambos tipos de sensibilidad se afectan más tardíamente en la evolución de la enfermedad.

## 2) VALORACIÓN VASCULAR.

La enfermedad vascular periférica en la población diabética afecta a personas más jóvenes y tiene una evolución más rápida, afectando sobre todo a los territorios más distales.

A pesar de la existencia de una estenosis significativa, puede ser totalmente asintomática, o bien manifestarse como dolor con el ejercicio o claudicación intermitente.

En la exploración es frecuente encontrar un pie frío, eritematoso, con pérdida de vello, adelgazamiento de la piel y cornificación ungueal. También podemos observar rubicundez en declive que, al elevarla, palidece.

La palpación de los pulsos periféricos (arteria pedia y tibial posterior) es suficiente en el screening rutinario para la detección de daño vascular. En caso de ausencia de pulsos, estará indicada la realización de un estudio Doppler de miembros inferiores.

La valoración del Índice tobillo-brazo (ITB) mediante Doppler de miembros inferiores se interpreta de la siguiente forma:

### VALORACIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

ITB > 1,1: calcificación de la media arterial.

ITB 0,9-1,1: normalidad.

ITB < 0,9: enfermedad vascular significativa.

ITB < 0,5: enfermedad vascular severa.

Otras exploraciones, como la medición de presión absoluta del primer dedo o el análisis de la presión de oxígeno transcutáneo, son útiles para identificar áreas de riesgo con



gran precisión, pero muy costosas y reservadas a estudio especializado por cirugía vascular.

#### 4. CLASIFICACIÓN DE LAS ÚLCERAS (WAGNER).

Informa sobre la extensión, etiopatogenia (los grados 1, 2 y 3 suelen ser de origen neuropático y los 4 y 5 isquémicos) y la presencia o no de infección.

CLASIFICACIÓN DE LAS ÚLCERAS (WAGNER)	
<b>Grado 0</b>	pie de alto riesgo. Ausencia de ulceraciones.
<b>Grado 1</b>	úlceras superficiales, sin signos de infección.
<b>Grado 2</b>	úlceras profundas, frecuentemente con celulitis. No hay absceso ni osteomielitis.
<b>Grado 3</b>	úlceras profundas con afectación ósea o formación de absceso
<b>Grado 4</b>	gangrena localizada (limitada a una parte de los dedos, del talón o de la planta)
<b>Grado 5</b>	gangrena que afecta a todo el pie

#### 5. TRATAMIENTO.

En los pacientes con pie de riesgo: higiene e inspección diarias de los pies, uso del calzado y prendas apropiadas, evitar traumatismos y extremar los cuidados podológicos.

Se debe descartar osteomielitis mediante la realización de radiografías simples, TC, RNM o gammagrafía ósea en todas las úlceras a partir de grado 2.

Las bases del tratamiento de las úlceras del pie diabético son: desbridamiento, descarga de presiones y tratamiento antibiótico (empírico o según cultivos y antibiograma), siempre que existan signos de infección.

En aquellos pacientes con úlcera y ausencia de pulsos distales, especialmente si el ITB es < 0,5, se recomienda valoración



por cirugía vascular. Se debe sospechar enfermedad vascular periférica asociada en todas aquellas úlceras que no evolucionan satisfactoriamente, a pesar del tratamiento adecuado.

La antibioticoterapia empírica en estos pacientes es la siguiente:

- Sin evidencia de infección profunda ni signos de afectación sistémica:

De 1ª elección, amoxicilina-clavulánico (875/125 mg c/8 h) o clindamicina (300 mg c/8 h) vía oral. Como alternativa, ciprofloxacino oral (500 mg c/12 h), asociado o no a clindamicina.

- Úlceras profundas/osteomielitis:

Ampicilina/sulbactamociprofloxacino+clindamicina(inicialmente vía intravenosa y pasar a vía oral según evolución).

- En infecciones graves que amenazan la vida del paciente:
- piperacilina/tazobactam o imipenem en monoterapia.
- asociación de vancomicina o linezolid + ceftacídima o aztreonam o ciprofloxacino + metronidazol.

En infecciones severas, se debe mantener el tratamiento antibiótico durante, al menos, 2 semanas; y, en osteomielitis, de 4 a 6 semanas.

La actitud quirúrgica debe individualizarse:

- Cirugía de revascularización: el estudio vascular exhaustivo es fundamental en todos los pacientes con gangrena. La cirugía reconstructiva y la angioplastia son tan efectivas en pacientes diabéticos como en los no diabéticos, por lo que la diabetes no es motivo para no realizarlas cuando esté indicado.
- Amputación: es el tratamiento de elección en gangrenas extensas y en casos de necrosis expansivas en pacientes sépticos, especialmente si no hay una lesión arterial reversible.

### Bibliografía.

1. Matthew J. Young. Foot problems in diabetes. En John C. Pickup, Gareth Williams. Textbook of diabetes. 3ªed.
2. Gary W. Gibbons. The diabetic foot. En: Kenneth L. Becker. Principles and



- practice of endocrinology and metabolism. 2001.
3. David K McCulloch. Evaluation of the diabetic foot. Up To Date 2007.
  4. David K McCulloch. Management of diabetic foot lesions. Up To Date 2007.
  5. IDSA guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clinical infectious disease 2004.
  6. Diabetes care. Estándares para la asistencia médica de la diabetes 2007. ADA. Vol. 30.
  7. J.A. Rubio, M<sup>a</sup> L. López, JL. Lázaro. Pie diabético: una aproximación multidisciplinaria. Optimización del cuidado del paciente diabético. 2006.

## DIETA Y EJERCICIO EN LA DIABETES

*Martín I, Pinés P.*

El tratamiento nutricional (MNT) es un componente fundamental del tratamiento integral de la DM, de tal manera que los pacientes diabéticos deberían recibir un tratamiento nutricional individualizado. Los objetivos del MNT son, según las recomendaciones de la ADA 2007:

- Mantener los niveles de glucemia y de HbA1c dentro de los márgenes de normalidad
- Alcanzar y mantener un perfil lipídico óptimo
- Mantener cifras normales de presión arterial
- Asegurar un aporte calórico adecuado a cada circunstancia (crecimiento, gestación, vejez...), evitando tanto la desnutrición como la obesidad
- Prevenir y/o reducir la incidencia de complicaciones
- Conseguir un buen estado general y una buena calidad de vida
- Todo ello valorando las necesidades nutricionales individuales y teniendo en cuenta aspectos personales y culturales, así como las preferencias del paciente

### 1. APORTE CALÓRICO.

---

Se deben aportar las calorías necesarias para mantener un adecuado estado nutricional en función de la edad, la valoración nutricional, la actividad laboral y el ejercicio físico. En situaciones como el embarazo y lactancia o si existe patología asociada (infección...) es necesario aumentar el aporte energético.



<b>Calorías basales</b>	- 20-25 Kcal/Kg de peso deseable - 25-35 Kcal/Kg en situaciones catabólicas	
<b>Calorías añadidas por actividad</b>	- Si sedentario - Si moderadamente activo - Si es muy activo	- 30% más - 50% más - 100% más
<b>Ajustes si sobrepeso desnutrición, embarazo o lactancia</b>	- Desnutrición - Sobrepeso/Obesidad - Embarazo - Lactancia	- 500 Kcal/día más para ganar 450 g/semana - Disminuir 500 Kcal/día para perder 450 g/semana - Añadir 300-350 Kcal/día en 2º trimestre y 450-500 Kcal/día en el 3º - Añadir 500 Kcal/día 6 primeros meses

En pacientes con sobrepeso u obesidad las recomendaciones actuales son:

- La reducción ponderal mejora la resistencia insulínica (Grado de evidencia A). Por ello se recomienda como primera medida la reducción ponderal mediante la modificación de los hábitos dietéticos (reducción de la ingesta de grasa <30% del aporte calórico total; no se recomiendan las dietas con reducción de hidratos de carbono <130 mg/día) y la realización de ejercicio físico regular.
- El tratamiento farmacológico puede ayudar a la reducción de un 5-10% de peso, siempre asociado a la modificación de los hábitos de vida (Grado de evidencia B).
- La cirugía bariátrica puede indicarse en pacientes con BMI>35kg/m<sup>2</sup> con clara mejoría en el control metabólico (B).

## 2. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES (ADA Position Statement 2007).

- **Hidratos de carbono:** deben representar entre el 45-60% del aporte calórico total. Los alimentos que contengan hidratos de carbono de cereales de grano entero, frutas, verduras y



legumbres deben formar parte de una dieta saludable. En relación al efecto glucémico es más importante la cantidad total consumida que el tipo de los mismos (Los pacientes en tratamiento insulínico intensivo deben ajustar la dosis de insulina en función del contenido de hidratos de la comida; si bien el consumo de alimentos de bajo índice glucémico reducen la hiperglucemia postprandial, no existe beneficio a largo plazo como para recomendar dietas de bajo IG).

No es necesario restringir la ingesta de sacarosa (siempre que sea en sustitución a otro HC o que sea compensada con tratamiento farmacológico). Los edulcorantes no nutritivos son seguros siempre que no se exceda la cantidad máxima establecida por la FDA.

- **Grasas:** deben representar el 30% con la siguiente distribución:
  - Grasas saturadas <7%; minimizar la ingesta de ácidos grasos “trans” y colesterol <200 mg/dl.
  - Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI): 6-10%, representando los  $\omega$ -3 el 1-2%, para lo que se recomiendan 2-3 raciones de pescado azul/semana (igual a la población no DM).
  - Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI): 10-20% (la suma de los HC y AGMI debe representar el 60-70% del aporte calórico total).
- **Proteínas:** 10-20%. Se recomienda 0.8-1g/kg /día; habrá que aumentarlas en el anciano, embarazo y la lactancia (1-1.2g/kg/día) y disminuirlas en la nefropatía diabética (0.8gr/kg/día). En DM tipo 1 con neuropatía incipiente (microalbuminuria) se recomienda también la restricción proteica con un grado de evidencia C.
- **Fibra:** se recomiendan 14gr/1000 kcal al igual que la población no DM.
- **Micronutrientes:** si la dieta es adecuada no es necesaria su suplementación. No existe aún evidencia científica suficiente para la suplementación rutinaria con antioxidantes (vitaminas C y E) ni con cromo.
- **Alcohol:** la ingesta moderada (15-30 gr/día) se asocia a una reducción del riesgo CV. Tomado de forma aislada (sin



acompañar de HC) no modifica los niveles de glucemia o insulinemia.

### **CONSEJOS PRÁCTICOS.**

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

### **3. EJERCICIO FISICO.**

#### **RECOMENDACIONES ADA 2007.**

---

- La realización de al menos 150 minutos/semana (recomendándose 3 días en semana) de ejercicio aeróbico, moderado (50-70% de la frecuencia cardiaca máxima) o intenso (>70%) si no existe contraindicación, reduce el riesgo de enfermedad CV (A).
- En ausencia de contraindicación, en los pacientes con DM tipo 2 se recomienda también la realización de ejercicios anaeróbicos en tandas de 8-10 repeticiones, por 3 (A).
- Debe considerarse de forma independiente en ambos tipos de diabetes.

#### **DIABETES MELLITUS TIPO 1.**

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





**Estrategias para evitar hipoglucemias relacionadas con el ejercicio:**

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

**DIABETES MELLITUS TIPO 2.****Beneficios:**

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

**Características del ejercicio:**

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



## ANTIDIABÉTICOS ORALES

Martín I, Valero MA

Clasificación de los fármacos hipoglucemiantes:

Reguladores de la secreción de insulina	Sulfonilureas Secretagogos de acción rápida
Sensibilizadores a la acción de la insulina	Biguanidas Tiazolidindionas
Retrasan la absorción intestinal de hidratos de carbono	Inhibidores de las $\alpha$ -glicosidasas

### 1. FÁRMACOS ESTIMULADORES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA.

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



PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS
Glibenclamida	Daonil® Euglucon® Norglicem®	2.5-5 mg	15 mg	Insuficiencia hepática o renal, alergia a sulfamidas. Pueden producir hipoglucemia (mayor cuanto + vida media).
Glipizida	Minodiab®	2.5 mg	30 mg	
Glicazida	Diamicron® Unidiamicron®	40-80 mg 30 mg	240 mg 120 mg	
Glimepirida (0)	Amaryl® Roname®	1 mg	8 mg	
Gliquidona	Glurenor®	15 mg	120 mg	Puede emplearse en i.renal leve.
Repaglinida (1)	NovoNorm® Prandin®	1.5 mg	16 mg	Acción rápida. Puede emplearse en i.renal.
Nateglinida	Starlix®	60 mg	180 mg	Menor riesgo de hipoglucemia.

(0) Dosis única diaria.

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

## 2. FÁRMACOS SENSIBILIZADORES A LA ACCIÓN DE LA INSULINA.

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



PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	CONTRAINDICACIONES ADVERTENCIAS
Metformina (1)	Dianben 850®	850 mg	2500 mg	Contraindicada en i.renal y situaciones agudas (riesgo de acidosis láctica). Intolerancia GI
*Rosiglitazona	Avandia®	4 mg	8 mg	Reducen resistencia insulínica en tejidos periféricos. Contraindicadas en enf. hepática. Aumento de peso.
Rosiglitazona+ metformina	Avandamet	2/1000	8/2000	
Rosiglitazona+ glimepirida	Avaglim	4/4	8/4	
Pioglitazona	Actos®	15 mg	45 mg	

(1) Debe suspenderse 48 horas antes y después de contraste yodados y en intervención quirúrgica.

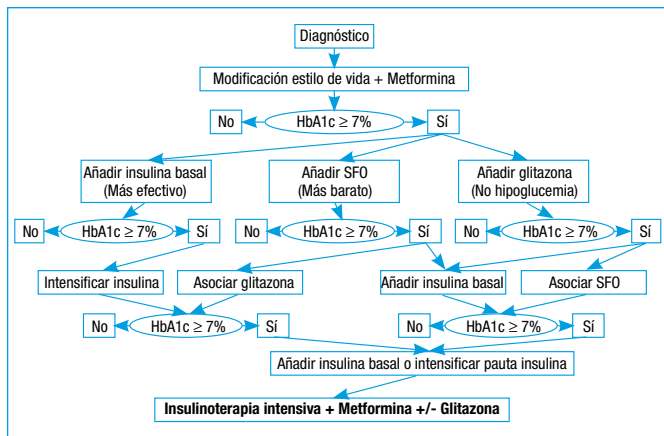
\* Contraindicado su uso (en ficha técnica) en pacientes con insuficiencia cardiaca o historia de i. cardiaca (clase I-IV NYHA) o isquemia cardiaca y en i. hepática.

+ Los efectos metabólicos de las tiazolidindonas, por su mecanismo de acción a nivel de receptores intranucleares, tardan en objetivarse entre 3-6 semanas. Existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en las extremidades en mujeres.

### 3. FÁRMACOS QUE RETRASAN LA ABSORCIÓN INTESTINAL.

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





Algoritmo terapeutico en la DM tipo 2. ADA 2007.

## 4. NUEVOS FÁRMACOS EN DESARROLLO.

	Agonistas amilina	Agonistas del receptor GLP-1		Inhibidores de DPP-IV
	Pramlintide (AMYLIN®)	Exenatide (BYETTA®)	Liraglutide	Vildagliptin, Sitagliptin
Estimulan lib insulina	-	+	+	+
Inhiben secreción glucagón	+	+	+	+
Enlentecen vaciamiento gástrico	+	+	+	-
Pérdida de peso	+	+	+	-
Mejoran función de cl B	-	+	+	+
Dosis/vía administración	15-120 mcg sc/antes de cada comida	5-10 mcg sc/2 veces día	0.75 mcg sc/una sola dosis	Oral



## INSULINOTERAPIA

*Martín I, Valero MA*

### 1. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO INSULÍNICO.

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

### 2. TIPOS DE INSULINA.

TIPO	ANALOGOS RÁPIDA	RÁPIDA (Humana)	INTERMEDIA	PROLONGADA (Análogo)	MEZCLA HUMANA	MEZCLA ANÁLOGO
ACCIÓN	NovoRapid FlexPen Humalog vial Humalog Pen Apidra SoloStar	Actrapid vial Actrapid Innolet Humulina reg. vial	Insulatard vial Insulatard FlexPen Humulina NPH Humulina NPH Pen	Levemir FlexPen Levemir InnoLet Lantus -Vial -Optiset -Opticlick -SoloStar	Mixtard 30 Mixtard 30 Innolet Humulina 30/70 Humulina 30/70 Pen	NovoMix 30 FlexPen Humalog Mix25 Pen Humalog Mix50 Pen
Comienzo	5 min	30-45 min	2-4 h	2 h		
Pico	1-2 h	2-3 h	4-8 h	No pico		
Duración	4 h	5-8 h	10-16 h	24 h		
¿Cuándo inyectaría?	Inmediatamente antes de las comidas	15 min antes de la comida	15-30 min antes de comidas	Independiente de las comidas	15 min antes de comidas	Inmediatamente antes de las comidas
¿Dónde?	Abdomen	Abdomen/ Brazo	Muslo/Glúteo	Muslo/Glúteo	Abdomen/ Brazo	Abdomen

Insulina inhalada. Exhubera. Retirada su comercialización.



**FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN.**

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



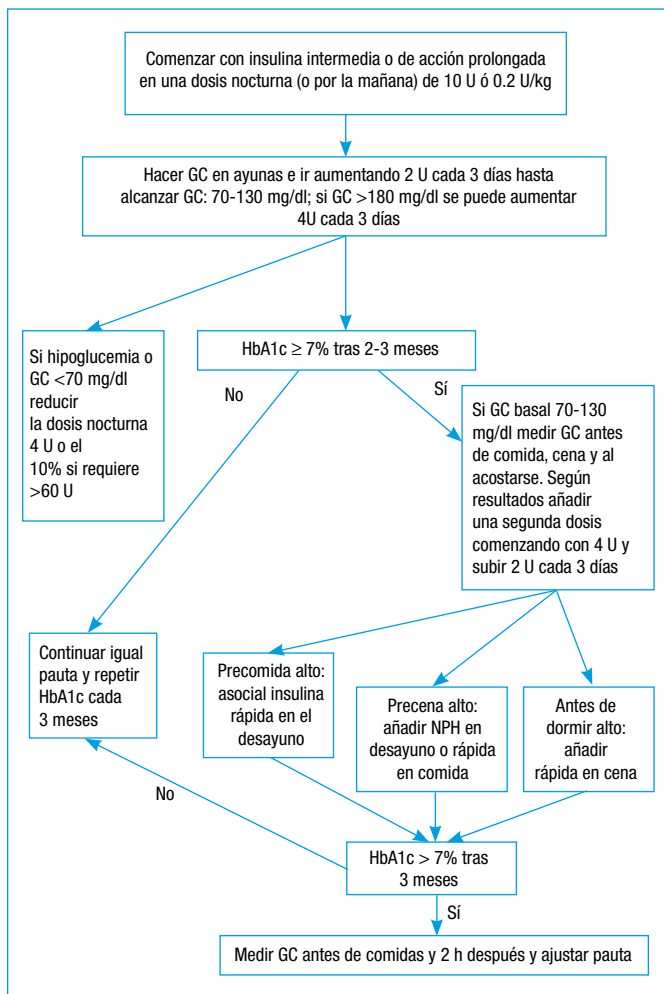
### 3. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.

---

- Según las recomendaciones de la ADA 2007, debe iniciarse tratamiento insulínico con una insulina basal (detemir o glargina) en una sólo dosis, aproximadamente a la dosis de 0.2-0.3 U/kg, antes de acostarse. Pueden llegar a requerirse hasta 0.5 U/kg. En el caso de insulina detemir existe una menor ganancia ponderal.
- Si se emplea una insulina bifásica debe iniciarse a igual dosis repartiendo las 2/3 partes antes de desayuno y 1/3 en cena.
- Antes de modificar una pauta habrá que descartar alteraciones dietéticas y/o en el ejercicio y/o estrés y observar la tendencia (no los datos puntuales).
- Revisar siempre zona de inyección y hora de administración antes de aumentar dosis.
- No es conveniente modificar en una sólo visita varias dosis.







**Algoritmo para el inicio y ajuste de tratamiento insulínico.**

Las insulinas premezcladas no se recomiendan inicialmente durante el ajuste.



## 4. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE DIABÉTICO SOMETIDO A CIRUGÍA.

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

### PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN CIRUGÍA MENOR O ANTE TÉCNICA DIAGNÓSTICA INVASIVA.

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

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

- Paciente en **tratamiento insulínico:**
  - Administrar la mitad de su dosis habitual de insulina intermedia (NPH). Si estuviera en tratamiento con insulina detemir o glargina administrar la noche previa la dosis completa (si fuera administrada por la mañana



poner los 2/3 de dosis). Si mantiene tratamiento con análogos de insulina rápida no administrar la mañana de la intervención. Si esta con ISCI administrar sólo la dosis basal.

- Instaurar una perfusión de suero glucosado al 5% a pasar en 5 horas, realizando control de glucemia capilar cada 2 horas.
  - . Si glucemia < 80 mg/dl: cambiar a suero glucosado al 10%
  - . Si glucemia > 250 mg/dl: añadir 6 U de insulina rápida en el suero

### PROTOCOLO DE TRATAMIENTO EN CIRUGÍA MAYOR.

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

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



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



**OBJETIVOS DE CONTROL***Martín I, Valero MA*

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

Adaptado de American Diabetes Association (ADA); Diabetes Care 30 (Suppl 1), 2007.

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

2. NCEP/ATPIII establece que en caso de triglicéridos >200 mg/dl debe emplearse el HDL-col. El objetivo es <130 mg/dl. \*Estos objetivos deben ser siempre adaptados a la situación del paciente.

**CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.*****Hipertensión arterial:***

- Objetivo: **PA <130/80 mmHg**
- Screening: medir siempre la PA en todas las visitas (incluyendo la ortostática para descartar neuropatía autonómica); en caso de ser  $\geq 130/80$  mmHg siempre debe confirmarse con una segunda determinación en un día diferente.
- Tratamiento:
  - Pacientes con una PAS entre 130-139 mmHg o PAD: 80-89 mmHg deben iniciar tratamiento no farmacológico durante un periodo de 3 meses. En caso de no alcanzar los objetivos de control debe instaurarse tratamiento farmacológico.
  - Pacientes con PA  $\geq 140/90$  mmHg deben comenzar tto. farmacológico (siempre asociado a modificación de los hábitos de vida). Grado de evidencia A.



- Puede comenzarse con IECAs, ARA-II,  $\beta$ -bloqueantes, calcio antagonistas o diuréticos (Grado de evidencia A).

Especificaciones:

- En pacientes con DM tipo 1, con HTA, con cualquier grado de afectación renal, los IECAs frenan la progresión a nefropatía (A).
- En pacientes con DM tipo 2, HTA y microalbuminuria los IECAs y ARAll frenan la progresión a macroalbuminuria. En caso de macroalbuminuria, nefropatía o insuficiencia renal los ARAll están claramente indicados (A).
- Monitorizar niveles de potasio y función renal en pacientes en tto con IECAs, ARAll o diuréticos.

### ***Dislipemia:***

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

### ***Indicaciones de tratamiento con aspirina (75-162 mg/día):***

Con grado de evidencia A (ADA 2007):

- Prevención secundaria en adultos con enfermedad CV.
- Prevención primaria: mayores de 40 años y/o otros factores de riesgo CV (historia familiar, HTA, tabaquismo, dislipemia o albuminuria).



Considerar la indicación en pacientes entre 30-40 años, sobre todo en presencia de eventos CV. No se recomienda en < 21 años (Sd. Reye). Su asociación con clopidogrel puede ser útil en enfermedad CV severa, y éste puede indicarse en caso de intolerancia, alergia o contraindicación de aspirina.

### SEGUIMIENTO:

- **Autoanálisis:** se aconseja la realización de un **perfil completo** (6 puntos: antes y 2 horas después de desayuno, comida y cena) al menos una vez al mes. En caso de debut o mal control metabólico se aconseja realizarlo semanalmente. Una autodeterminación debe ser realizada siempre que el paciente se encuentre mal para detección de hipo/hiperglucemia. En caso de glucemias >360mg/dl deben analizarse cuerpos cetónicos en orina.
- **Contenido de las visitas de control:**
  - *Anamnesis:*
    - Antecedentes patológicos personales (sólo preguntar en la 1ª revisión).
    - Antecedentes familiares, especialmente factores de riesgo cardiovascular (sólo en revisiones anuales).
    - Síntomas de complicaciones crónicas.
    - Síntomas de hipoglucemia, síndrome cardinal, genitourinarias y otras incidencias desde la última revisión.
    - Análisis del cuaderno de autocontrol. Refuerzo de educación diabetológica.
  - *Exploración:*
    - En la visita inicial y anualmente: exploración general, incluyendo peso, BMI y PA. Hay que tener especial atención en los pies (pulsos, lesiones), ROT y sensibilidad vibratoria, boca, zonas de inyección insulínica, auscultación cardiaca y carotídea y fondo de ojo.
    - En cada revisión evaluaremos el peso, BMI, presión arterial y realizaremos exploración guiada por la sintomatología.



- *Exploraciones complementarias:*
  - . Inicial y anual: HbA1c, creatinina, glucosa, transaminasas, lipidograma, TSH, aclaramiento de creatinina, microalbuminuria, EKG.
  - . Revisiones: HbA1c, creatinina, glucosa, transaminasas.
- *Perioidicidad:*
  - . DM 1: Trimestralmente si presenta buen control.
  - . DM 2: Semestralmente si presenta buen control.



**DIABETES GESTACIONAL***Beato P, Cabanillas M***1. CONCEPTO.**

La diabetes gestacional se define como la intolerancia a la glucosa que se identifica por primera vez durante el embarazo. El embarazo es una situación diabetogénica, ya que el metabolismo materno se adapta para proporcionar al feto un suministro constante de sustratos. Principalmente en la segunda mitad del embarazo se secretan hormonas con efecto diabetógeno, fundamentalmente progesterona, estrógenos, cortisol y lactógeno placentario humano, que favorecen el catabolismo materno para aumentar el paso placentario de glucosa, sustrato para el anabolismo fetal. Aparece la diabetes gestacional cuando la reserva pancreática de la madre es insuficiente para vencer la resistencia a la insulina generada por el embarazo.

La diabetes gestacional afecta aproximadamente a un 7% de los embarazos. Los factores de riesgo de padecer diabetes gestacional son los siguientes:

**FACTORES DE RIESGO DE DIABETES GESTACIONAL**

Edad > 25 años.

Grupo étnico de riesgo para diabetes.

Obesidad grave.

Historia familiar de diabetes.

Historia personal de tolerancia anormal a la glucosa.

Diabetes gestacional previa.

Embarazo previo con un recién nacido macrosómico.

Síndrome de ovario poliquístico.

En ocasiones, la diabetes reconocida por primera vez en el embarazo se corresponde con una diabetes mellitus preexistente no diagnosticada, ya sea tipo 2 o tipo 1.



## 2. DIAGNÓSTICO.

---

Es prioritario identificar correctamente a las mujeres con diabetes gestacional porque un tratamiento adecuado disminuye considerablemente la morbilidad materna y fetal, principalmente la macrosomía fetal.

El diagnóstico de diabetes gestacional se realiza según el siguiente esquema:

**1. Test de screening.** Se realiza mediante la administración de 50 gramos de glucosa por vía oral y posterior medición de la glucemia plasmática a la hora. Se considera positivo si dicha glucemia supera los 140 mg/dl.

Se realiza a toda gestante en la semana 24-28, puesto que en la mayoría de las pacientes la diabetes gestacional se desarrolla en el tercer trimestre.

No obstante, si existe un alto grado de sospecha de que la paciente pueda tener una diabetes pregestacional no diagnosticada o bien la paciente tiene factores de riesgo importantes para diabetes gestacional (obesidad grave, historia familiar de diabetes, historia personal de tolerancia anormal a la glucosa, diabetes gestacional previa, embarazo previo con un recién nacido macrosómico, etc.), se realiza lo antes posible.

Si la glucemia en ayunas es igual o superior a 126 mg/dl o se detecta una glucemia casual igual o superior a 200 mg/dl, confirmados en un día diferente, se establece directamente el diagnóstico de diabetes, sin necesidad de realizar una sobrecarga de glucosa.

**2. Test diagnóstico.** Tras un test de screening positivo, se realiza, una sobrecarga oral de glucosa de 3 horas con 100 gramos de glucosa para confirmar el diagnóstico. Se realiza en ayunas y después de tres días de dieta sin restricción de carbohidratos. Se diagnostica una diabetes gestacional si la paciente tiene dos o más valores por encima de los valores de referencia.



**Valores de referencia**  
**Sobrecarga oral de glucosa (100 g) 3 horas**  
*(Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes, 1998)*

Basal: $\geq 95$ mg/dl
1ª hora: $\geq 180$ mg/dl
2ª hora: $\geq 155$ mg/dl
3ª hora: $\geq 140$ mg/dl

Si se encuentra sólo un valor patológico, se repite la sobrecarga a las 4 semanas.

### 3. TRATAMIENTO.

El tratamiento de la diabetes gestacional se basa en los siguientes pilares: realización de autocontroles de glucemia capilar, tratamiento dietético, ejercicio e insulina.

La paciente debe realizarse a diario un control de glucemia capilar en ayunas y tras 1 hora o 2 horas de desayuno, comida y cena.

El tratamiento de la diabetes gestacional se dirige a alcanzar valores de glucemia próximos a la normogluceemia, sin inducir hipogluceemia. Los objetivos de control son los siguientes:

#### OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO

Ayunas	< 95 mg/dl
1 hora postprandial	< 140 mg/dl
2 horas postprandial	< 120 mg/dl

Las recomendaciones dietéticas propuestas a la gestante con diabetes deben encaminarse a favorecer la normogluceemia y permitir la adecuada ganancia ponderal. Los requerimientos calóricos deben calcularse en función del peso de la paciente:



REQUERIMIENTOS CALÓRICOS EN EL EMBARAZO	
Bajo peso	35-40 kcal/kg/día
Normopeso	30-35 kcal/kg/día
Sobrepeso	25 kcal/kg/día
Obesidad	12-15 kcal/kg/día

Los carbohidratos deben representar un 40-50% del aporte calórico total, evitando los azúcares solubles.

La actividad física reduce la glucemia y mejora la sensibilidad a la insulina. Se recomienda una actividad física moderada, de forma regular, siempre que no exista una contraindicación obstétrica para la misma.

Si con dieta no se consigue llegar a los objetivos de control descritos, debe iniciarse el tratamiento con insulina. Un 30% de las pacientes con diabetes gestacional precisan insulina. Se recomienda la insulinización cuando se detectan 2 o más valores superiores a los objetivos de control, en un intervalo de 15 días. Los análogos de insulina de acción rápida (lispro y aspart) pueden usarse en el embarazo, pues han demostrado un mínimo paso placentario y ausencia de evidencia de teratogénesis. Los análogos de insulina de acción prolongada (detemir y glargina) no han sido aún estudiados suficientemente en el embarazo, por lo que se recomienda el uso de insulina NPH como insulina basal.

Los hipoglucemiantes orales están contraindicados en el embarazo por sus potenciales efectos adversos sobre el feto.

#### 4. COMPLICACIONES.

El tratamiento de la diabetes gestacional es fundamental puesto que la hiperglucemia se relaciona con un mal pronóstico materno y fetal.

La macrosomía es la complicación más frecuente y afecta a un 15 a 45% de los neonatos expuestos a hiperglucemia. Se define habitualmente la macrosomía como un peso al



nacer superior a 4 Kg. o superior al percentil 90 para la edad gestacional. La macrosomía se relaciona con el hiperinsulinismo fetal secundario a la transferencia placentaria aumentada de glucosa de la madre al feto. La insulina en exceso incrementa el crecimiento fetal. La macrosomía fetal da lugar a una frecuencia aumentada de partos traumáticos, con posibilidad de fractura de clavícula, lesión del plexo braquial y aumento de la frecuencia de cesáreas.

En el momento del nacimiento, al interrumpirse el paso de glucosa de la madre, el recién nacido puede experimentar hipoglucemia por el hiperinsulinismo fetal.

### COMPLICACIONES DE LA DIABETES GESTACIONAL

MATERNAS	Preeclampsia Polihidramnios Parto por cesárea
FETALES	Macrosomía Parto traumático Parto prematuro Mortalidad perinatal Ictericia neonatal Policitemia Hipoglucemia Hiperbilirrubinemia Hipocalcemia Distress respiratorio

Las malformaciones congénitas son la principal causa de mortalidad y morbilidad grave en los niños de madres con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 pregestacional. Varios estudios han demostrado la asociación entre la hiperglucemia materna durante el período de embriogénesis y la frecuencia elevada de abortos y malformaciones congénitas. Por ello, la teratogenicidad secundaria a hiperglucemia se produce casi exclusivamente en las pacientes con diabetes pregestacional. En la diabetes gestacional, la frecuencia de malformaciones



congénitas no es superior a la de la población general. Se recomienda, por lo tanto, que en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 que desean gestación se realice un control preconcepcional estricto. El control glucémico óptimo en el momento de la concepción y durante el primer trimestre minimiza el riesgo de malformaciones congénitas.

Las malformaciones congénitas relacionadas con la hiperglucemia afectan principalmente al sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida) y al sistema cardiovascular. También se han descrito malformaciones gastrointestinales, genitourinarias y esqueléticas.

## 5. PRONÓSTICO.

Aunque un 90% de las pacientes con diabetes gestacional se encuentran normoglucémicas tras el parto, el antecedente de un embarazo con diabetes gestacional supone un riesgo entre un 30 y un 50% de recurrencia en los siguientes embarazos.

A las 6-8 semanas del parto, o bien tras la finalización de la lactancia materna, todas las mujeres con diabetes gestacional deben someterse a una sobrecarga oral de glucosa de 2 horas con 75 gramos para valorar la función pancreática.

Puesto que las pacientes con diabetes gestacional tienen un riesgo de un 8% anual de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, debe realizarse un consejo sobre hábitos de vida, mantenimiento de normopeso y realización de ejercicio físico y debe determinarse anualmente la glucemia plasmática.

### Bibliografía.

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:3160-3167.
2. Kim C , Herman WH, Vijan S. Efficacy and Cost of Postpartum Screening Strategies for Diabetes Among Women With Histories of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30:1102-1106.
3. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes*. 2007; 25(2):57-63.
4. Diabetes mellitus y embarazo. "Guía asistencial". 3ª edición. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. 2005.



5. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007. Diabetes Care. 2007; 30(S1): S4-S41.

## **SECCIÓN II. ENDOCRINOLOGÍA**







## HIPOPITUITARISMO

Valero MA

### 1. CAUSAS Y CLÍNICA.

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

ETIOLOGÍA DEL HIPOPITUITARISMO	
<b>IDIOPÁTICO O GENÉTICO</b>	- Déficit de hormona hipofisaria o hipotalámica liberadora. - Síntesis de hormonas anómalas.
<b>ENF. INFECCIOSAS, GRANULOMATOSAS E INFILTRATIVAS</b>	- Sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis. - Sífilis, micosis, bacterianas. - Hemocromatosis.
<b>NECROSIS Y ALTERACIONES VASCULARES</b>	- Necrosis postparto (s. Sheehan). - Enfermedad vascular (DM), aneurisma carótida interna. - Necrosis postraumática (TCE).
<b>ENF. AUTOINMUNES</b>	- Hipofisitis linfocitaria.
<b>NEOPLASIAS</b>	- Metástasis. - Tumores hipotalámicos (glioma, craneofaringioma). - Macroadenomas hipofisarios.
<b>YATRÓGENAS</b>	- Sección del tallo. - Radiación. - Hipofisectomía.

### 2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

- Es necesario realizar estudio de imagen (RM y TC).
- Desde el punto de vista funcional deben realizarse niveles basales hormonales (PRL, T4 libre, TSH, cortisol, LH, FSH,



testosterona, estradiol) y pruebas dinámicas para valorar la reserva hipofisaria.

## PRUEBAS DINÁMICAS PARA DÉFICIT HORMONALES.

### *Evaluación del déficit de GH.*

- La determinación basal de GH carece de valor. Aunque los niveles basales de IGF-1 pueden estar disminuidos en el déficit de GH, existen casos en los que éstos pueden ser normales (un tercio de los pacientes), por ello, es preciso realizar pruebas de estimulación. Un valor de IGF-1 inferior a 84 ng/ml presenta una sensibilidad 69% y una especificidad del 89%, subiendo ésta al 100% si se asocia a déficit de 3-4 hormonas hipofisarias.
- Los adultos con déficit de GH idiopático de inicio en la infancia, precisan dos test de estímulo ya que solo un 30-50% presenta déficit en la edad adulta.
- Para diagnosticar un déficit de GH aislado se necesitan al menos 2 de las siguientes pruebas que demuestren falta de respuesta adecuada (En los pacientes con enfermedad hipotálamo hipofisaria y/o en los que tienen otro déficit asociado basta una prueba de estímulo). Los test de estímulo se deben realizar después de sustituir otros déficit asociados.
- Hipoglucemia insulínica (HI) (gold standard) con 0,1-0,15 UI/Kg para producir glucemia menor de 40 mg/dL (generalmente en 20-25 min). Se toman muestras para glucemia y GH (y cortisol) en tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min. Una respuesta máxima de GH mayor de 7-10 ng/ml es la normal. En el déficit severo la respuesta es menor de 3 ng/mL (IRMA con standard 88/624,). Contraindicación: cardiopatía isquémica, epilepsia, enferm. cerebrovascular.
- Test de estímulo con glucagón (30 µg/kg, max 1 mg). Tiempos 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min. Mismos criterios que HI. Nausea, emesis ocasional.
- Test de arginina. Mismos tiempos y criterios que la HI.
- Test de GHRH con arginina: 0,5 g/kg Iv, max 30 g. durante 30 minutos, seguido de un bolo de GHRH de 1 µg/Kg IV, recogiendo muestras en tiempos 0, 30, 60, 90, 120 minutos.



En el déficit severo la GH es  $< 9$  ng/ml. Rubefacción facial y sabor metálico, tras administración de GHRH. Rendimiento similar a test de hipoglucemia insulínica.

- Test de GHRH (1  $\mu$ g/Kg IV en bolo) seguido de GHRP-6 (1  $\mu$ g/Kg IV) recogiendo muestras en tiempos 0, 30, 60, 90, 120 minutos. En el déficit severo la GH es  $< 10$  ng/ml. Rendimiento similar a test de hipoglucemia insulínica.

### ***Evaluación del déficit de ACTH.***

- Hipoglucemia insulínica con 0,05-0,1 UI/Kg para producir glucemia menor de 40 mg/dL (generalmente en 20-25 min). Se toman muestras para glucemia y cortisol en tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min. Una respuesta máxima de cortisol mayor de 20  $\mu$ g/dL es la normal.
- Test de ACTH con 250  $\mu$ g IV, recogiendo muestras en tiempos 0, 30 y 60 para cortisol. Respuesta normal es un pico mayor de 20  $\mu$ g/dL.

### ***Evaluación del déficit de gonadotrofinas.***

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

### ***Evaluación del déficit de TSH.***

- La determinación conjunta de TSH y T4L permite el diagnóstico: T4 libre disminuida, junto con TSH baja, inapropiadamente normal o incluso levemente elevada. Diagnóstico diferencial: Sd. del eutiroides enfermo.

### ***Evaluación del déficit de PRL.***

- Mediante un test de TRH. La respuesta normal varía



dependiendo del sexo y de la edad (consultar las del laboratorio de referencia).

### 3. TRATAMIENTO.

#### REPOSICIÓN DE HORMONAS DE ÓRGANOS DIANA.

- *Hidrocortisona (Hidraltesona® comp. 20 mg)*: 1 comp. en desayuno y medio por la tarde (30 mg/d) o 1/2 comp. en desayuno, cuarto en comida y cuarto en merienda (20 mg/d). *Prednisona (Dacortín®, Prednisona Alonga®, comp. 5 mg)* 5 mg en noche en monodosis. *Dexametasona (Fortecortín®, comp. 1 mg)* en dosis de 0,5 mg/noche.
- *Levotiroxina (Levothroid® comp. 50, 100 µg, Dexnon® comp. 100, Eutirox® 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg)*: comenzar por 25-50 µg/d y aumentar hasta normalizar T4L.
- *Estrógenos conjugados (Equín® comp. 0,625, Estraderm TTS®, 25, 50, 100, µUI, Absorlent® parche 50 µUI)* dosis diaria de 0,3-0,6 mg ininterrumpido o dos parches a la semana (comenzando por el de 50) asociando gestágenos en las mujeres con endometrio, como *acetato de medroxiprogesterona (Progevera®, comp. 5 y 10 mg)* 10 mg al día desde el día 14 del ciclo hasta el 22, momento en que se deja sin hormonas.
- *Testosterona*. Contraindicaciones: Carcinoma de mama, próstata. Controles periódicos (inicio, 3 meses y después anual) de PSA, perfil hepático, lipídico y hemograma. Si la concentración de PSA es >4ng/ml al inicio o se eleva >0,75 ng/ml/año realizar ECO±biopsia prostática.
- *Ciclopentil-propionato de testosterona (Testex Leo Prolongatum® amp. 100 y 250 mg)* dosis IM única de 100-250 mg cada 28 días inicialmente. Se puede aumentar cada 15 e incluso cada 10 días dependiendo de la respuesta.
- *Testosterona en parche (Androderm® 2,5 mg, 5 mg)*. Se iniciará el tratamiento con el parche de 5 mg aplicado a las 22:00, y se ajustará la dosis, en función de los niveles de testosterona matutina. En pacientes no virilizados se puede empezar con un parche de 2,5 mg.



- Testosterona en gel al 1%. Biodisponibilidad del 9-14%. Lavar las manos después de la aplicación. Determinar testosterona antes de la dosis diaria, y esperar, al menos, una semana de tratamiento. *Testim gel*<sup>®</sup>, tubos de 50 (50 mg de testosterona) o *Testogel*<sup>®</sup>, sobres de 5g, (50 mg de testosterona). El gel se aplica por la mañana, a la misma hora.
- Undecanoato de testosterona (*Reandron*<sup>®</sup> 1g, 4ml, 632 mg de testosterona). 1 ampolla IM cada 10-14 semanas de formas lenta y profunda. Medir testosterona los últimos días de tratamiento, debiendo estar en el tercio inferior de la normalidad, si no es así acortar el periodo interdosis.

### REPOSICIÓN DE HORMONAS HIPOFISARIAS.

Se precisa en dos circunstancias: tratamiento con GH en los pacientes con déficit de hormona de crecimiento y gonadotrofinas para estimular la función gonadal en pacientes hipogonádicos que deseen fertilidad. Preparados:

- *Somatrofina 191aa (Norditropin*<sup>®</sup>, *Genotonorm*<sup>®</sup>, *Nutropin*<sup>®</sup>, *Humatrope*<sup>®</sup>): *Administración subcutánea nocturna*. 0,025-0,035 mg/Kg/día en niños; en adultos iniciar con 0.15-0.3 mg/día manteniendo IGF-1 normal para sexo y edad, no suelen precisar más de 1 mg/día.
- *hCG, LH (hCG-Lepori*<sup>®</sup>, *amp. 500, 1000, 2500, Physex*<sup>®</sup> *amp. 500, 1500, 5000, Profasi*<sup>®</sup>, *amp. 500, 1000, 2500, 10.000 UI*): En esterilidad masculina se administran 500-2000 UI tres veces por semana IM. Tras mantener la testosterona estable unos 2-3 meses, se administra hMG 75 UI de manera concomitante para estimular la espermatogénesis, lo que ocurre en 6-12 meses.
- *hMG, FSH (hMG-Lepori*<sup>®</sup>, *amp. 75 UI, Neofertinom*<sup>®</sup>, *amp. 75*): En infertilidad femenina se administran inicialmente 75-150 UI diarios durante 10-18 días hasta alcanzar una respuesta estrogénica adecuada, después de un día de descanso se administra en una sola dosis 7500-10.000 UI de hCG. Se monitoriza la ovulación mediante ecografía abdominal y determinaciones hormonales, para evitar la



ovulación múltiple (a pesar de ello en un 25% de los casos hay gestación múltiple).

### Bibliografía.

1. Bengtsson BA et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to GH replacement in 665 GH deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3929-3935.
2. Díez JJ. Síndrome de deficiencia de GH en adultos: criterios actuales para el diagnóstico y tratamiento. *Med Clin* 2000; 114:468-477.
3. GH Research Society. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1868-1870.
4. Orrego JJ, Barkan AL. Pituitary disorders. *Drugs* 2000; 59:93-106.
5. Torres E, Leal-Cerro A, Casanueva F.F. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en pacientes adultos. *Endocrinol Nutr* 2002; 49(10):313-5.
6. Garcia-Mayor R. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(5):193-8.
7. Mauri M, alfayate R. Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de hormona del crecimiento. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54(4):225-229.
8. Casanueva F, Lucas T. Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis. En Ferreras, Medicina Interna. 14ª edición, año 2003. Pag: 2282-2314.
9. Melmed S, Kleingberg D. Adenohipófisis. En Williams, Tratado de Endocrinología. 10ª edición, año 2003. Pag: 198-220.
10. Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Catala M, Lucas T. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinología y nutrición*; 2006 vol. 53(1),13-18.
11. Melmed S. Transtornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En Harrison, Principios de Medicina Interna. 15ª edición, año 2002. Pag 2373-2400.



## HIPERPROLACTINEMIA

Valero MA

### 1. CLÍNICA Y ETIOLOGÍA.

- La hiperprolactinemia produce un hipogonadismo hipogonadotropo, con las manifestaciones clínicas del mismo (disminución de la libido, infertilidad, osteoporosis, pérdida de caracteres sexuales secundarios, impotencia y ginecomastia en el varón y alteraciones menstruales en la mujer...). Es la 2ª causa más frecuente de amenorrea secundaria. La galactorrea aparece en el 50-80% de las mujeres y en menor proporción en el varón. Cuando existe un macroprolactinoma, pueden aparecer síntomas por efecto masa (pérdida de visión, cefalea, déficit neurológico).
- La causa más frecuente de hiperprolactinemia son los fármacos (estrógenos, opiáceos, neurolépticos, depletores de neurotransmisores, etc...), pero es preciso descartar otras causas que afectan a la región hipotálamo-hipofisaria (sección del tallo hipofisario, tumores o lesiones infiltrativas o granulomatosas hipotalámicas, prolactinomas, adenomas no funcionantes o funcionantes que comprimen el tallo, etc.). En los casos de insuficiencia hepática o renal puede aumentar la prolactina, al igual que con el herpes zóster torácico, traumatismo torácico y el estrés grave. Hiperprolactinemia inducida por fármacos:
  - Antidepresivos: inhibidores de la monoaminoxidasa (imipramina, etc.), amoxapina, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina.
  - Antihipertensivos: reserpina, metildopa, verapamilo.
  - Inhibidores de las proteasas.
  - Opiáceos: morfina, heroína.
  - Antagonistas de los receptores adrenérgicos (medroxalol).
  - Neurolépticos como las fenotiacinas (clorpromazina, perfenazina, flufenazina, torazina, promazina, fluoperazina, trifluoperazina, etc.), el haloperidol, clozapina.





- Otros: Estrógenos, terapia de reemplazo hormonal, benzodiazepinas, cimetidina (i.v.), betaendorfinas, GABA, serotonina, noradrenalina, cocaína, metoclopramida, sulpiride, domperidona, risperidona, cisapride.
- Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes y representan un 60% de todos los funcionantes, en mujer un 90% son microadenomas y en varones un 60% macroadenomas. Un 7-14% de microprolactinomas, evolucionan hacia macroprolactinoma.

## **2. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y DE IMAGEN.**

---

- PRL basal: entre 50-100  $\mu\text{g/L}$  son típicos de causas secundarias, idiopática o algunos microprolactinomas; entre 150-250 sin embarazo característico del prolactinoma; >250 casi siempre macroprolactinoma. En los pacientes con hiperprolactinemia idiopática, asintomáticos o poco sintomáticos, y con escasa respuesta a los agonistas dopaminérgicos, debemos descartar la presencia de macroprolactinemia (MPRL). Cuando la determinación de PRL en el sobrenadante es mayor del 60% de descarta MPRL y si es menor del 30% se confirma.
- Test de embarazo: causa más frecuente de amenorrea secundaria.
- TSH, T4L: el hipotiroidismo primario aumenta la PRL.
- RM hipofisaria.
- Descartar fármacos en historia (causa más frecuente de hiperprolactinemia). Descartar hipopituitarismo si macroprolactinoma. Descartar MEN, acromegalia, s. Cushing, hiperandrogenismo, etc.
- Se realizará campimetría si existen síntomas clínicos o radiológicos, sugerentes de afectación quiasmática.

## **3. TRATAMIENTO: ACTITUD Y PREPARADOS.**

---

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



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

- Microprolactinoma: En mujeres posmenopáusicas o asintomáticas, podemos realizar seguimiento sin tratamiento. En el resto, tratamiento médico. Quirúrgico si fracasa.
- Hiperprolactinemia idiopática: seguimiento o tratamiento médico.
- Hiperprolactinemia secundaria a medicación: si no existe clínica, no es necesario suspenderla.
- Hiperprolactinemia y psicotropos: Reevaluar 3 meses después de suspender medicación, si esto es posible. No utilizar fármacos agonistas dopaminérgicos.

### PREPARADOS EN TRATAMIENTO MÉDICO.

- Los agonistas dopaminérgicos son los preparados utilizados para el tratamiento de la hiperprolactinemia. Reducen los niveles de prolactina y la masa tumoral. Las alteraciones de los campos visuales mejoran con el tratamiento médico en el 90% de los pacientes. Mantener la dosis más baja posible para mantener la normoprolactinemia. Se deberá administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, síndrome de Raynoud, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y antecedentes de trastornos psicóticos.
- Bromocriptina (*Parlodel*®, comp. 2,5 y 5 mg) es un derivado ergotamínico con efecto dopaminérgico. El tratamiento se inicia de forma progresiva (iniciar con 1,25 mg/noche y subir 1,25 cada 3 días) para reducir los efectos colaterales (15-25% de los pacientes): náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión ortostática. Tomar la medicación con las comidas reduce esta sintomatología. Dividir dosis en 2-3 tomas/día. Una vez que se ha conseguido la normoprolactinemia (dosis mantenimiento de 5 mg/d) cesa la galactorrea y los ciclos ovulatorios reaparecen, restaurándose la fertilidad y el riesgo de embarazo. Normaliza los valores de prolactina y el patrón menstrual en el 70-80% de los casos,



en un 70% de los micro disminuye el volumen tumoral y en un 40% de los macro.

- Pergolide (*Pharken® comp. 0,05 mg*): similar a la bromocriptina, pero más potente. Se administran dosis inferiores (0,05 - 1 mg/noche).
- Lisuride (*Dopergín® comp 0,2 y 1 mg*): similar a la bromocriptina. (0,4-2 mg/día en 3-4 dosis).
- Quinagolida (*Norprolac® comp 25, 50 y 75 µg*): tiene menos efectos secundarios que la bromocriptina y una eficacia mayor. Se comienza por 25 µg/d durante 3 días, luego 50 µg/d otros 3 días y la dosis de mantenimiento son 75 µg/d en toma única. Dosis máxima hasta 600 µg/d se han utilizado. Controla la hiperprolactinemia en 80-100% de microprolactinomas y 40-85% de macroprolactinomas. Reduce tamaño tumoral en más del 50% del volumen inicial en 40-50% de los prolactinomas.
- Cabergolina (*Dostinex® comp. 0,5 mg*): menos efectos secundarios que la bromocriptina. Los prolactinomas resistentes a bromocriptina responden hasta en un 70% a cabergolina. Comenzar por 0,25 mg/sem/1ª sem, luego aumentar 0,25 mg semanalmente hasta 0,5/2v/sem de mantenimiento. Dosis máxima 3 mg/sem. Controla la hiperprolactinemia en 80-100% de microprolactinomas y 50-85% de macroprolactinomas. Reduce tamaño tumoral en más del 50% del volumen inicial en 40-50% de los prolactinomas.

#### 4. SEGUIMIENTO.

EN LOS CASOS DE EMBARAZO	
<b>SI SE DESEA EMBARAZO</b>	Esperar 6 meses con bromocriptina y anticoncepción no hormonal.
<b>SI YA EMBARAZO SIN EVIDENCIA DE TUMOR O MICROPROLACTINOMA</b>	Suspender la medicación y evaluación posterior clínica cada 2-3 meses. Riesgo de crecimiento: 1%



## EN LOS CASOS DE EMBARAZO

**SI YA EMBARAZO  
Y EVIDENCIA DE  
MACROPROLACTINOMA**

Mantener dosis mínimas de agonista y evaluación clínica y campimétrica cada 2-3 meses. RMN si síntomas de compresión. Riesgo de crecimiento: 23,3%

- Hiperprolactinemia idiopática o secundaria: controles anuales de prolactina durante 5 años, repitiendo la RM a los 5 años.
- Microprolactinoma: PRL basal al mes de inicio de tratamiento y después cada 6 meses. Si es estable repetir la RM al año y a los 5 años. Si existen cambios clínicos o bioquímicos repetir la RM. Si se normaliza la prolactina durante 1-2 años, ha desaparecido el microadenoma en RMN y toma dosis bajas de medicación se puede suspender ésta y reevaluar.
- Macroprolactinoma: PRL al mes de inicio de tratamiento y campimetría si estaba alterada. RM a los 6 meses. Luego dependiendo de respuesta inicial. Reevaluar resto de función hipofisaria.

**Bibliografía.**

1. Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3859-3866.
2. Guillam MP, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev. 2006; 27: 485-534.
3. Plowman PH. Pituitary adenoma radiotherapy – when, who and how?. Clin Endocrinol 1999; 51:265-271.
4. Saeger W, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol. 2007; 156:203-16.
5. Moreno B, Obiols G, Paramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinomas y otros estados de hiperprolactinemia. Endocr Nutr. 2005; 52(1):9,17.
6. Torres E, Reyes R, Fernández-García D y Alonso G. Hiperprolactinemia. Endocrinol Nutr. 2005; 52(2):59-64.
7. Colao A, Di Sarno A, Capabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hiperprolactinemia. N Engl J Med. 2003; 349:2021-2031.



**ACROMEGALIA***Valero MA***1. DIAGNÓSTICO.**

- IGF-1 elevada (siguiendo tablas de edad y sexo). Niveles normales en 4% de acromegálicos.
- GH tras SOG > 1 ng/ml con IRMA o > 2 ng/ml con RIA. GH en tiempos -15, 0, 30, 60, 90, 120 minutos, tras 75 g. de glucosa. Un 1% de acromegálicos suprimen. Los pacientes con malnutrición o anorexia, pueden no suprimir.
- IGF-BP3 elevada (siguiendo tablas de edad y sexo).
- Una GH basal o al azar < 0,4 ng/ml, con IGF-1 normal, ajustada a edad y sexo excluye el diagnóstico.
- Necesario realizar RM hipofisaria, pruebas para descartar hipopituitarismo y estudio con pruebas de estimulación con TRH que podría servir para el seguimiento, ya que la recidiva es mayor en los que muestran elevación de GH tras este estímulo.
- Si existe diagnóstico bioquímico, con RMN normal se trata de una acromegalia extrahipofisaria: Determinar GHRH y TAC toracoabdominal. Lo más frecuente tumor carcinoide de pulmón o de páncreas.

**2. CRITERIOS DE CURACIÓN.**

- Criterios bioquímicos que actualmente son:
  - GH < 2 µg/L (ng/mL) 2 h tras SOG con RIA (< 1 con IRMA). El clásico había sido GH < 5 µg/L basal tras la cirugía, en la mayoría de las series quirúrgicas.
  - IGF-1 normal para sexo y edad.
- Consiguiendo éstos se iguala la mortalidad a la población general (en la acromegalia aumentada sobre todo por alteraciones CV y tumores), aunque ésta es similar con GH <5 en algunas series.
- La ausencia de restos tumorales, ha desaparecido de los consensos.



### 3. TRATAMIENTO.

---

#### CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL.

- Tratamiento de primera elección. En la mayoría de las series (algunas de hasta 115 pacientes):
  - Microadenomas: 88% remisión en 5 años.
  - Macroadenomas: 53% remisión en 5 años. Depende sobre todo del grado de invasión.
- El índice de recidivas en los curados es inferior al 6% a los 10 años, mientras que la tasa de complicaciones de la cirugía es inferior al 7% (diabetes insípida, SIADH, fístula de LCR, meningitis).

#### RADIOTERAPIA.

- Los criterios de curación se alcanzan entre un 5 y un 40% de los pacientes que reciben radioterapia según las series.
- Las desventajas de un período largo de tiempo hasta conseguir el efecto (meses o años) y la alta incidencia de hipopituitarismo con el tiempo (hasta un 50%) hacen que muchos autores la aconsejen solamente en tumores grandes o invasivos que no puedan ser extirpados totalmente en la cirugía.
- Frente a la radioterapia convencional, se dispone de nuevas técnicas de alta precisión con varias sesiones (radioterapia estereotáxica) o altas dosis en una única fracción (radiocirugía con gamma knife o acelerador lineal). Estas nuevas técnicas disminuyen el número de complicaciones.

#### ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA.

##### *Características:*

- En el tratamiento quirúrgico consiguen una disminución del volumen tumoral que podría ser de interés en los macroadenomas.
- Eficacia: 40-50% disminuyen GH < 2, 60% normalizan IGF-1.
- Efectos adversos: coleditiasis o barro biliar (15-30%), dolor abdominal, diarrea, malabsorción, náuseas.
- Indicaciones: están indicados en casos de falta de eficacia o contraindicación de la cirugía, complemento de la



radioterapia o preferencia del paciente (no desea operarse ni radiarse). También se podría utilizar de primera elección en los pacientes en los que resulta improbable que la cirugía pueda eliminar totalmente el tumor y no exista compromiso visual ni neurológico.

- Se debe realizar una ecografía abdominal, para valoración de coleditiasis, antes de instaurar el tratamiento.

### **Preparados:**

- Octreótido (*Sandostatín*<sup>®</sup>, amp. 0,05, 0,1 y 1 mgr): Dosis habitual: 100-250 µg/tres dosis/d. Máximo de 1500 µg/d. Se aplica por vía subcutánea en dosis repetidas diariamente. Dada la posibilidad de análogos de liberación lenta, su uso ha quedado limitado a valorar la respuesta terapéutica antes de comenzar la administración de octreótido-LAR.
- Octreótido de liberación lenta (*Sandostatín LAR*<sup>®</sup> amp. 10, 20, 30 mg) 20-30 mg/cada 28 días vía intramuscular profunda en dosis única.
- Lanreótido de liberación retardada (*Somatulina*<sup>®</sup> 30 mg): 30 mg/14 d. Vía intramuscular profunda en dosis única. Se puede aumentar la frecuencia de administración en una inyección cada 10 días si no responden a la pauta anterior.
- Lanreótido de liberación retardada y administración subcutánea profunda (*Somatulina Autogel*<sup>®</sup> 60, 90 y 120 mg). Se administra en el cuadrante superoexterno de la nalga, alternando cada mes. Ventajas sobre Somatulina<sup>®</sup>: mayor vida media, administración más sencilla y menos dolorosa. Paso de Somatulina<sup>®</sup> a Somatulina Autogel<sup>®</sup>: si se administraba Somatulina<sup>®</sup> cada 14, 10 o 7 días, se pondrá respectivamente 60, 90 o 120 mg de Somatulina Autogel<sup>®</sup> cada 28 días.
- Análogos en desarrollo: SOM-230 que se une a los receptores SSTR1, 2, 3, y 5. El BIM-23A7060 es un análogo de somatostatina y dopamina.
- Los análogos de la somatostatina tienen efecto aditivo con los agonistas dopaminérgicos



**AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.**

- Bromocriptina (a dosis de hasta 30 mg/d): sólo 10% con IGF-1 normal.
- Cabergolina y quinagolida: 40% IGF-1 normal.
- Indicaciones: fracaso de los anteriores. Dar en combinación con análogos de somatostatina.

**ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH.**

- Pegvisomant (*Somavert*<sup>®</sup>). Se administra en inyecciones subcutáneas (10-30 mg/día, aumentar de 5 en 5 según eficacia) y es una opción en acromegalia no controlada con análogos de somatostatina tras cirugía o radioterapia. Normaliza IGF-1 en el 90-95% de los pacientes. Controlar el crecimiento tumoral por RMN. Control de transaminasas de forma mensual el primer semestre y posteriormente semestral.

**4. SEGUIMIENTO.**

- Determinación de IGF-1 y GH unas 4 semanas tras la cirugía. Repetir semestralmente durante 2 años y posteriormente de forma anual.
- Solicitar RMN, de forma anual.
- Tras el fallo de la cirugía, valorar tratamiento médico o radioterapia según los niveles de IGF-1 y el tamaño del resto tumoral.

**Bibliografía.**

1. Caron P et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreo-tide autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1):99-104.
2. Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3859-3866.
3. Lucas T, Astorga R, Catalá M and The Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol* 2003; 58:471-481.
4. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006. 355:2558-73.
5. Plowman PH. Pituitary adenoma radiotherapy – when, who and how?. *Clin*





Endocrinol 1999; 51:265-271.

6. Saeger W, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. Eur J Endocrinol. 2007; 156:203-16.
7. Lucas T. Acromegalia. Endocrinol Nutr.2005: Volumen 52, monográfico 3. Pag:1-59.



## MASAS HIPOFISARIAS

Valero MA

### 1. CLASIFICACIÓN.

- Quistes: de Rathke. aracnoideo, epidermoide, dermoide.
- Tumores:
  - Adenoma hipofisario (90% de las masas selares) secretor de hormonas y adenoma hipofisario no funcionante.
  - Tumor de células granulosas, craneofaringioma, cordoma, tumor de células germinales, sarcomas, meningiomas, gliomas, schwannomas, tumor vascular, metástasis, hamartoma hipotalámico, glangliocitoma.
- Miscelanea: Aneurismas, hipofisitis, infecciones, sarcoidosis, granuloma de células gigantes, histiocitosis X.

### 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Los tumores localizados en el área hipotálamo-hipofisaria, presentan manifestaciones específicas, dependiendo de la presencia o ausencia de hipersecreción o hiposecreción hormonal. Además, presentan manifestaciones por efecto masa:

- Síntomas oftalmológicos: Hemianopsia bitemporal, afección de la visión central, disminución de la agudeza visual y oftalmoplejía, escotoma, ceguera.
- Síntomas neurológicos: Cefalea (No relacionada con tamaño). Afección de los pares craneales III, IV y VI, y las ramas oftálmica y maxilar del V. Licuorrea por crecimiento inferior con destrucción del suelo selar. Crisis uncinadas, trastornos de la personalidad y anosmia, si se afectan los lóbulos temporal o frontal. Obstrucción del líquido cefalorraquídeo: Hidrocefalia. Hipertensión craneal. Papiledema.
- Síntomas por afectación hipotalámica: Disregulación de la temperatura, sed, sueño, apetito (obesidad). Diabetes insípida. Alteraciones de la conducta y del sistema nervioso vegetativo.



### **3. ADENOMA HIPOFISARIO NO FUNCIONANTE.**

---

- Los adenomas hipofisarios suponen el 10-15% de todas las neoplasias intracraneales y son la tercera causa más frecuente de neoplasias intracraneales, tras los gliomas y los meningiomas. Se hallan presentes en el 6-25% de series necrópsicas. En estudios neurorradiológicos de población general no seleccionada, aparecen en el 10%.
- Los AHNF, son los macroadenomas más frecuentes y representan el 25-30% de todos los tumores hipofisarios. La presencia de diabetes insípida es poco frecuente en los casos de macroadenoma no funcionante y su presencia debe hacernos pensar en una lesión no hipofisaria. Pueden producir hiperprolactinemia leve por compresión del tallo hipofisario. Los tumores no funcionantes representan en las series modernas tan sólo un 10-20% del total de los adenomas. Muchos de los que se creían no funcionantes son en realidad productores de glicoproteínas (LH, FSH, subunidad alfa) sin expresión clínica.
- Se clasifica como funcionante, si existe una hipersecreción hormonal detectable en plasma y ésta es causante de un síndrome clínico específico. Los adenomas hipofisarios más frecuentes son los productores de prolactina, en segundo lugar los de GH y en tercer lugar los combinados de GH y prolactina. Los productores de TSH son raros (1%) y su diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. Se caracteriza por la presencia de tumor en la RM y cociente a-subunidad/TSH elevado.
- El abordaje diagnóstico de los AHNF y de los gonadotropinomas incluye una exploración oftalmológica completa (campimetría, fondo de ojo y agudeza visual), RMN y una evaluación hormonal y de subunidad alfa. La evaluación hormonal debe descartar hipersecreción y también hipopituitarismo.
- El tratamiento inicial de estos tumores es la extirpación quirúrgica por vía transesfenoidal, si es posible. La



radioterapia convencional o, preferiblemente, las nuevas técnicas (radiocirugía o radioterapia estereotáxica fraccionada) se utiliza para tratar y prevenir las recurrencias, estos pacientes requerirán una valoración de la función hipofisaria semestral y, a partir del segundo año, anual. El tratamiento farmacológico no ha demostrado tener eficacia.

- Seguimiento con RMN a los seis meses y después anual durante los primeros 5 años y posteriormente cada 2 años. El paciente debe acudir a consulta, de nuevo, si aparece cefalea o disminución del campo visual. Recurrencia: un 16% a los 10 años. Definimos remisión, como la ausencia de tumor en la RMN y también cuando la lesión permanece estable en el tiempo.
- En los menores de 20 mm se recomienda una actitud conservadora con control estrecho del paciente para detectar cambios visuales, hormonales y, en el tamaño tumoral, mediante RM, a los 6 y 12 meses, y después anualmente para posteriormente espaciarlos cada 2-3 años si la lesión permanece estable. Puede estar indicada su extirpación previa al embarazo.

#### 4. OTRAS MASAS HIPOFISARIAS.

---

- Craneofaringioma. La diabetes insípida es a menudo la manifestación más precoz del cuadro clínico. Raramente son malignos. RMN: Cuando son intraselares la aparición de un borde separado del tejido hipofisario normal, lo diferencia del adenoma hipofisario. TAC: características calcificaciones floculantes o convexas. El tratamiento es quirúrgico y, a veces, se combina con radioterapia. Recidiva 20%.
- Quiste de Rathke. En la RMN presentan un aspecto heterogéneo, siendo hiperintensos en T1 e hipointensos en T2. Se produce hipocaptación de contraste en T1. La visualización de la pared del quiste permite diferenciarlo de un craneofaringioma. En cuanto al tratamiento, la mayoría es asintomático y deben someterse a una vigilancia periódica.



Si es necesaria la cirugía, el paciente debe ser sometido a revisiones rutinarias.

- Meningiomas. En la RMN los meningiomas son isodensos en las imágenes en T1 y en T2.
- Metástasis. Cursan casi siempre con diabetes insípida e hipopituitarismo, y habitualmente el cáncer es conocido y está diseminado. Corresponde, generalmente, a un carcinoma de mama o pulmón. Si el diagnóstico es evidente, la irradiación de la hipófisis a dosis bajas puede ser suficiente para disminuir el tamaño de las metástasis y su morbilidad.
- Apoplejía hipofisaria. Clínica y evolución: cefalea intensa, rigidez de nuca, afectación de pares craneales, trastornos visuales, hipoglucemia, fiebre, alteración del nivel de conciencia y shock. Diagnóstico por pruebas de imagen. La mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente, pero algunos pueden tener una insuficiencia hipofisaria crónica. La posterior atrofia del tejido adenohipofisario infartado, da lugar a una silla turca parcial o totalmente vacía. Tratamiento: En los pacientes sin afectación del nivel de conciencia y sin afectación visual se puede seguir una actitud expectante.
- Incidentaloma hipofisario. En las lesiones menores de 10 mm, si no existe sospecha clínica de afectación hormonal, se recomienda sólo realizar determinación de prolactina sérica. No es necesario descartar hipoproducción hormonal ni alteraciones campimétricas. En lesiones de entre 4 y 9 mm no funcionantes se realizará un control periódico hormonal y de imagen, anual, si permanece estable, no es preciso más revisiones. No se recomienda el seguimiento en las lesiones menores de 4 mm con determinaciones hormonales normales. Habitualmente presentan un curso benigno, se ha observado progresión en menos del 4%. Por otra parte, un 12% puede disminuir de tamaño, sobre todo las lesiones quísticas (supuestamente quistes de Rathke). Algunos autores recomiendan que se tenga una vigilancia especial de las lesiones en las cuales se detecta sangrado,



por su mayor tendencia a volver a sangrar.

### Bibliografía.

1. Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3859-3866.
2. Plowman PH. Pituitary adenoma radiotherapy – when, who and how?. *Clin Endocrinol* 1999; 51:265-271.
3. Saeger W, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 203-16.
4. Orrego JJ, Barkan AL. Pituitary disorders. *Drugs* 2000; 59:93-106.
5. Casanueva F, Lucas T. Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis. En Farreras, *Medicina Interna*. 14ª edición, año 2003. Pag: 2282-2314.
6. Melmed S, Kleingberg D. Adenohipófisis. En Williams, *Tratado de Endocrinología*. 10ª edición, año 2003. Pag: 198-220.
7. Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Catala M, Lucas T. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinología y nutrición*; 2006 vol. 53(1),13-18.
8. Melmed S. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En Harrison, *Principios de Medicina Interna*. 15ª edición, año 2002. Pag: 2373-2400.



**DIABETES INSÍPIDA***Valero MA, Botella JI***1. CLASIFICACIÓN.**

- Hipernatremia esencial: disminución de la secreción de AVP que refleja alteración de la función del osmorreceptor. Se puede asociar a patología del SNC. Sus características son: euvolemia, función renal normal, disminución de la sed, poliuria hipotónica y respuesta normal a AVP.
- Diabetes insípida central (DIC) adquirida: idiopática 30%, tumoral 25%, postneurocirugía 20%, traumatismo 18%.
- Diabetes insípida central hereditaria: la mayoría autosómica dominante (generalmente no se manifiesta en el nacimiento). De herencia autosómica recesiva, destaca el S. Wölfram o DIDMOAD.
- Diabetes insípida nefrogénica (DIN) adquirida: litio (20% de los pacientes que lo toman), demeclociclina, metoxiflorano, cisplatino, rifampicina, exceso de mineralcorticoides, hipopotasemia ( $<3$  mg/dl), hipercalcemia ( $>11$  mg/dl), embarazo, diuresis osmótica.
- Diabetes insípida nefrogénica hereditaria (se manifiesta en el primer año de vida): ligada al X (alteración del receptor V2), otra más rara autosómica recesiva (alteración de aquaporina-2, también puede ser autosómica dominante).

**2. DIAGNÓSTICO.**

- Poliuria ( $>3$  l/d o  $>50$  ml/kg/día o  $>100$  en los niños), sed y polidipsia (si no hay alteración del centro de la sed) de comienzo brusco (DIC), nicturia, orina hipotónica (densidad  $<1005$ , osm  $<300$  mmol/Kg), osm plasmática  $>287$  y Na elevado.
- Si se parte de osm-plasm  $>295$  con osm-orina  $<300$ : inyectar 1-2  $\mu$ gr de desmopresina (DDAVP) sc. Si osm-orina aumenta  $>50\%$  es una DIC completa, si es  $<50\%$  (no responde) es una DIN.



- La disminución de la sed y la diuresis durante la noche y la presencia de patología psiquiátrica, orienta hacia una psicógena o primaria. Los valores basales de sodio y osmolaridad también orientan, estarán en el rango normal-bajo en la psicógena y normal alto en la central y la nefrogénica.
- Test de deshidratación (de Miller): Útil en los casos de diagnóstico diferencial en los pacientes no deshidratados. Se realiza mediante abstinencia de ingesta hídrica desde las 12 de la madrugada hasta las 8h de la mañana siguiente. Si la poliuria es muy intensa se puede acortar el período de deshidratación empezando a mitad de la madrugada. A partir de las 8h, tras vaciar la vejiga el paciente, se determinan el sodio y la osmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria, volumen urinario y el peso del paciente cada hora. Cuando dos osmolaridades urinarias varíen menos de 30 mosmol/Kg (plateau) o cuando se pierde un 5% del peso corporal o osm-plasm >295, o sodio plasmático >150 meq/L, se administra vasopresina (5 unidades sc) o DDAVP (1-2 microg. sc. o 10 microg. vía nasal) y se mide la osm urinaria a los 60 min.
- Niveles de ADH.
- TAC o RM craneal, cuando se diagnostica DIC.
- Es conveniente que estos pacientes lleven pulseras o medallas indicando su enfermedad.

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





**DI NEFROGÉNICA**

Osm-orina se eleva 10-50% tras la DDAVP.

**3. TRATAMIENTO.****PÉRDIDA DE AGUA AGUDA.**

- Los pacientes hipotensos o con sintomatología severa del SNC precisan SS 0,9% IV. Si no utilizar soluciones hipotónicas (hiposalino o SG).
- Calcular el déficit de agua como: Def H<sub>2</sub>O = 0,6 x peso premórbido x (1-[140/Na-plasm]). Corregir lento, en 48-72 h.
- Disminuir la Osm-plasm 1-2 mosm/Kg/h o disminuir el Na 1 mmol/L/h, nunca más de 12 mmol/L/24 h.

**TRATAMIENTO CRÓNICO DIC.**

- Clorpropamida (*Diabinese*<sup>®</sup>): la hipoglucemia limita su acción. Puede ser útil en DIC parcial.
- Desmopresina. Si se utiliza una dosis única, se administrará nocturna. Se puede descansar un día a la semana, pero no suele ser necesario ya que el paciente bebe menos por disminución de la sed. Efectos secundarios: cefalea, náuseas y dolor abdominal. Mantener diuresis entre 2-4 litros/día. Control de osmolaridad y sodio plasmático en 1-2 semanas inicialmente y posteriormente trimestral. En caso de intoxicación por agua se manifiesta como: hiponatremia, cefalea, ganancia de peso, náuseas, vómitos y en casos graves convulsiones. Se puede administrar:
  - Vía nasal (*Desmopresina Mede*<sup>®</sup> 0,1 mg/mL EFG): Administrar dosis total diaria de 10-40 µg/d (0,1-0,4 ml) en una o dos dosis. Inicio acción 30 minutos. Otros efectos adversos: congestión e irritación nasal.
  - Preparación para inyección SC o IV (*Minurin*<sup>®</sup> amp. con 4 µg/mL). Administrar 2-4 µg/d en una o dos dosis al día.
  - Vía oral (*Minurin*<sup>®</sup> 0,1 ó 0,2). Dosis inicial 100 microg./8 h. Dosis habitual 200-1200 microg./día. Inicio acción en 1 hora. Tomar fuera de las comidas.



### TRATAMIENTO CRÓNICO DIN.

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

### Bibliografía.

1. Sands JM, et al. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 186-94.
2. Singer I. et al. The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 1997; 157:1293-1301.
3. Casanueva F, Lucas T. Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis. En Farreras, *Medicina Interna*. 14<sup>a</sup> edición, año 2003. Pag: 2282-2314
4. Melmed S. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En Harrison, *Principios de Medicina Interna*. 15<sup>a</sup> edición, año 2002. Pag: 2373-2400



## SECRECIÓN INADECUADA DE VASOPRESINA

*Valero MA, Botella JI*

### 1. ETIOLOGÍA.

---

- Tumores: el más frecuente el microcítico de pulmón, pero también puede aparecer en otros pulmonares, y en tumores duodenales, pancreáticos...
- Patología pulmonar no tumoral: TB, absceso, empiema, neumonía viral o bacteriana, EPOC, ventilación mecánica, etc.
- Patología SNC: masas (tumores, hematoma subdural, absceso), procesos inflamatorios (encefalitis, meningitis, lupus sistémico) hemorragia subaracnoidea, TCE, psicosis, hidrocefalia, Guillain-Barre, etc.
- Drogas: vincristina, vinblastina, cisplatino, clorofibrato, carbamacepima, clorpopamida, ciclofosfamida, haloperidol, tricíclicos, nicotina, opiáceos, ISRS, IMAOs, clozapina, amiodarona, ciprofloxacino, etc.
- SIDA, Cirugía mayor torácica o abdominal, idiopático.
- Sd. Cerebral pierde sal: en pacientes con lesiones cerebrales. Se produce pérdida renal de sal, con disminución del VEC y aumento secundario de ADH. Trat.: Reposición del volumen con salino isotónico.



## 2. DIAGNÓSTICO.

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

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA SIADH:

- Esenciales:
  - Hiponatremia con osmolaridad plasmática <275.
  - Concentración urinaria inadecuada con  $\text{osm-o} > 100 \text{ mosm/Kg}$ .
  - Paciente sin edemas, sin hipotensión ortostática.
  - Na urinario  $>40 \text{ meq/l}$  con ingesta salina e hídrica normal.
  - Descartar hipotiroidismo e insuficiencia renal y suprarrenal siempre.
- Complementarios:
  - Test de sobrecarga hídrica (administrar 20 ml/Kg midiendo osm plasma y orina cada 30 min durante 4 horas) con excreción menor del 90% del agua administrada a las 4 h



e incapacidad para reducir la osm-orina  $<100$  mosm/Kg. (prueba contraindicada en hipoNa  $<125$ ).

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

### 3. TRATAMIENTO.

---

- Tratamiento etiológico y normalización del VEC (aporte hidroelectrolítico o diuréticos).

#### **HIPONATREMIA GRAVE ( $<125$ ) O ALTERACIÓN DEL SNC (convulsiones, confusión, disminución del nivel de conciencia).**

- Corregir el Na  $1-2$  mmol/L/h en sintomáticos y  $0,5$  mmol/L/h en asintomáticos con límite máximo de  $10-12$  mmol/L/24 h. No más rápido para evitar mielinólisis central pontina (locked in syndrome). Monitorizar la natremia cada  $2-4$  horas, hasta alcanzar niveles de sodio en plasma de  $125$  meq/L.
- Calcular el Na total a corregir =  $(\text{Na deseado} - \text{Na real}) \times 0,6 \times \text{peso}$ . Recordar que SS  $0,9\%$  tiene  $154$  mmol/L, SS  $3\%$  tiene  $513$  mmol/L ClNa, SS  $20\%$  tiene  $3400$  mmol/L ClNa.

#### **HIPONATREMIA CRÓNICA.**

- Etiológico.
- Restricción hídrica  $800-1000$  mL/d. En casos refractarios, podemos iniciar tratamiento farmacológico.
- Litio (*Plenur*<sup>®</sup>):  $1$  comp. =  $400$  mg. Dosis entre  $800 - 1800$  mg/d. La dieta hiposódica aumenta su toxicidad.
- Demeclociclina (no comercializado en España): Dosis entre  $600$  y  $1200$  mg/d.

#### **Bibliografía.**

1. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007; 356:2:064-72.
2. Siragy HM. Hyponatremia, fluid-electrolyte disorders, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: diagnosis and treatment options. Endocr Pract. 2006; 12:446-57.
3. Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatremia. Clin Endocrinol 2000; 52:667-678.



4. Casanueva F, Lucas T. Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis. En Farreras, Medicina Interna. 14ª edición, año 2003. Pag: 2282-2314.
5. Melmed S. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo. En Harrison, Principios de Medicina Interna. 15ª edición, año 2002. Pag: 2373-2400.

**HIPOCRECIMIENTOS***Valero MA, Sánchez A, Luque M***1. EVALUACIÓN CLÍNICA Y AUXOLÓGICA.**

- Considerar talla baja a estudio si  $<P 3$  o  $-2$  DS para edad y sexo o velocidad de crecimiento (VC)  $<P5$  para edad y sexo (mínimo 6 meses).
- Antecedentes familiares (talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo). Indicación de estudio genético (5-30% de los déficit de GH tienen familiar de primer grado afecto).
- Antecedentes personales: Incidencias durante el embarazo, fármacos, tóxicos, virus. Parto traumático, CIR (recién nacido con peso y talla  $<2$  DS respecto a la media para su edad gestacional). Retraso psicomotor. Alimentación. Enfermedades tratamientos previos (esteroides, QT, RT).
- Presencia de rasgos dismórficos y microcefalia se asocian con alt. cromosómicas (Turner, Down), Smes. dismórficos no cromosómicos (Russell-Silver, Noonan), CIR por restricción intrauterina (tabaco, alcohol, preeclampsia, infecciones maternas).
- Con obesidad: Cushing, déficit de GH, hipotiroidismo.
- Con bajo peso: malnutrición primaria o secundaria a enf. Sistémicas (anorexia, malabsorción, diarrea, aumento del gasto energético). Descartar celiacía, alergias alimentarias, enf. inflamatoria intestinal, cardiopatías, enf. pulmonares (fibrosis quística, asma), IRC, VIH.
- Lo más útil para valorar hipocrecimiento son los datos auxológicos: curva ponderoestatural (percentiles y DS), velocidad de crecimiento (VC). Edad ósea (Eo), edad talla (Et), edad cronológica (Ec). Predicción de talla adulta para potencial genético (talla media parental ajustada por sexo). Predicción de talla adulta para edad ósea.



## 2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.

---

- Hemograma, bioquímica con iones (Na, K, Ca, P), orina con densidad, VSG: excluir enf. sistémicas (raquitismo, malnutrición, tubulopatías, IRC, DM mal controlada, diabetes insípida, enf. hematológicas, Crohn, conectivopatías).
- Endocrinopatías: TSH, T4L, CLU 24 h.
- Celiaquía: Ac antigliadina y antiendomiso, si positivos: biopsia intestinal si procede.
- Cariotipo: sospecha de Turner.
- Rx muñeca izq (o del pie si < 2 años): Edad ósea (Eo) retrasada en hipotiroidismo, déficit de GH, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, hipogonadismos.

## 3. DÉFICIT DE GH:

---

- **Congénito:** sospechar si hipoglucemia, ictericia prolongada, micropene, criptorquidia, parto traumático con presentación de nalgas. Sufrimiento fetal. Asocia otros déficit hipofisarios (TSH, ACTH, gonadotropinas) Crecimiento postnatal anormal, retraso en los primeros meses de vida. VC  $-(3-4)$  DS. Eo y Et muy retrasadas respecto Ec.
- **Adquirido:** retraso de talla severo, nariz chata, frente plana, cara de muñeco, voz y distribución de la grasa infantil, aumento del ratio peso/talla, pene pequeño.
- **Screening:** IGF1 e IGFBP3 bajos (valores estables 24 h. IGF1 baja en malnutrición, insensibilidad a la GH, IRC, DM, hipotiroidismo, edades muy tempranas. IGFBP3 se afecta menos por edad y nutrición). Criterios para iniciar una investigación de déficit de GH:
  - Estatura corta severa, definida como una altura más de 3 DS por debajo de la media.
  - Estatura más de 1.5 DS por debajo de la estatura media de los padres.
  - Estatura más de 2 DS por debajo de la media y una velocidad de crecimiento durante 1 año más de 1 DS por debajo de la media para la edad cronológica.





- En ausencia de estatura corta, una velocidad de crecimiento más de 2 DS por debajo de la media durante un año o más de 1,5 DS mantenida durante 2 años.
- Signos indicativos de lesión intracraneal.
- Si sospecha de disfunción neurosecretora: Secreción integrada de GH en 24 h.
- **Test de estímulo de GH** (punto de corte normal > 10 µg/L). Debe tener 2 test patológicos para diagnóstico. Si coexiste hipotiroidismo, sustituir primero, ya que da falsos positivos en test:
  - Estímulos fisiológicos: sueño, ayuno, ejercicio intenso durante 15 min. (pedaleo, subir y bajar escaleras). Determinar, antes del ejercicio, y a los 0 y 30 minutos después del ejercicio.
  - Estímulos farmacológicos (ver también en adultos):
    - Propanolol (potenciar test de ejercicio). 0.75 mg/kg, oral. 0, 30, 60, 90,120 min. CI: Asma.
    - L-DOPA: VO, 125 mg hasta 15 kg, 250 mg hasta 35 kg y 500 mg si >35 kg. Náusea, emesis ocasional.
    - Arginina: 0.5 g/kg hasta un máx. de 30 g. Infusión iv en 30 min. Extraer GH a 0, 30, 60, 90, 120 min.
    - GHRH: GH a 0, 30, 60, 90,120. asociado con arginina resulta tan sensible como HGI.
    - Clonidina: VO 0.10-0.15 mg/m<sup>2</sup>. Sonolencia, hipotensión y mareo.
    - Glucagón: medir glucosa y GH a 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min.
    - Hipoglucemia insulínica (HGI): 0.075-0.1 UI/kg/ iv. En 30-40 min baja la glucemia <40 mg/dL o 50% de basal. Muestras de glucosa y GH a 0, 15, 30, 60, 90, 120 min.
- **RMN hipotálamo-hipofisaria:** tumores, displasia septo-óptica, neurohipófisis ectópica, agenesia del tallo, hipoplasia adenohipofisaria... Si existe alt. morfológica o historia de RT craneal se debe reevaluar la aparición de nuevos déficit hormonales en el seguimiento posterior.
- **Estudio genético:** Pronóstico clínico, asociación de otros déficit hormonales, consejo genético, consanguinidad.



- Déficit aislado de GH:
  - IA:** (AR) Ausencia total GH endógena. *Gen GH1(17q22-24)*
  - IB:** (AR). GH disminuida. *Gen rGHRH (7p14)*
  - II:** (AD) GH disminuida. *Gen GH1 (17q22-24)*
  - III:** (ligX.) GH baja. *Gen BTK (Xq21.3-q22)*
- Déficit combinado de hormonas hipofisarias:
  - tipo **I** (AR). GH baja
  - tipo **IB** (AR o AD) GH ausente. Genes *PIT1 (3p11)* que afecta GH, TSH y PRL, *gen PROP1 (5q)* que afecta GH, TSH, FSH, LH y PRL, *gen LHX3 (9q34)* y el *gen LHX4 (1q25)*

#### 4. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON GH.

- **Indicaciones actuales:** Déficit de GH, IRC con retraso del crecimiento, Sme Turner, Prader-Willy, CIR que no logren “catch-up” en los 2 primeros años (10%). Talla baja idiopática en el contexto ensayos clínicos
- **Dosis:** *Déficit de GH* 25-35 µg/kg/día en dosis única nocturna sc diaria. En *IRC* y *Turner* algo más alta 45-50 µg/kg/día. *Prader-Willy* 35 µg/kg/día. Comenzar con 6 µg/kg/día e ir incrementando según respuesta y tolerancia (máx.12 µg/kg cada vez). En casos de obesidad ajustar dosis por superficie corporal (0.7-1.4 mg/m<sup>2</sup>). Si alta dosis con escasa respuesta, sospechar insensibilidad a la GH.
- **Monitorización y ajuste de dosis:** Curva pondero-estatural, VC, Eo, IGF1 e IGFBP3. Vigilar efectos adversos: hipertensión intracraneal benigna, pancreatitis, túnel carpiano, crecimiento y aumento de coloración de nevus, alt metabolismo hidrocbonato, ginecomastia prepuberal. No se ha podido demostrar mayor incidencia de epifisiolisis de cadera, DM o tumores.
- **Fin del tratamiento:** Si déficit aislado, al finalizar crecimiento lineal reevaluar tras al menos 3 meses sin tratamiento según criterios DGH en adultos. Si déficit hipofisario múltiple, no es preciso reevaluar ya que es raro que recuperen secreción de GH.



## 5. OTROS TRATAMIENTOS PARA HIPOCRECIMIENTOS.

---

- **Sme. de Laron e insensibilidad a GH:** IGF1 recombinante, según distintos trabajos, 40-420  $\mu\text{g}/12\text{ h}$  o 150-200  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ .
- **Con hipófisis sana y respuesta a GHRH normal:** tratamiento con GHRH (no protocolizado).

### Bibliografía.

1. Argente J, Campos A. Alteraciones genéticas e hipocrecimiento armónico. *An Esp Pediatr* 2002; 56(Supl 4):86-100.
2. Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.
3. Castro-Feijóo L et al., Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *An Pediatr* 2003; 58(Supl 2):3-11.
4. GH Research Society. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1868-1870.
5. GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and the Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-3993.
6. Guyda HJ. Four decades of GH therapy for short children, what have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4307-4317.



**PUBERTAD NORMAL***Valero MA, Sánchez A, Luque M***1. ESTADIOS DE TANNER.**

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

**2. INICIO DE LA PUBERTAD.**

- Niñas (8-13): aumento de velocidad de crecimiento. En la práctica clínica es la telarquia.

- Niños (9-14): aumento del tamaño testicular (4 mL Prader).

(\*) En la raza negra, el sexo femenino ligeramente más adelantado (6-12 meses) que la raza blanca; además existe un “adelanto secular” en el inicio puberal que se cree está en relación con la mejor alimentación.

**3. ESTIRÓN PUBERAL.**

- En mujeres: inicio al comienzo de la pubertad y casi finaliza con la menarquia. Crecen unos 25 cms.

- En varones: al final de la pubertad, unos 2 años después que las niñas, crecen unos 28 cms.

- Las hormonas sexuales aumentan la amplitud de la



secreción de GH. Estrógenos fundamentales en el cierre epifisario (también en varones).

- El hipotiroidismo, la HSC y el Cushing eliminan o disminuyen el estirón puberal.
- La pubertad precoz puede aumentar la velocidad de crecimiento y enmascarar un déficit de GH. (vigilar especialmente en casos PPC neurogénica).

### 4. CAMBIOS HORMONALES.

---

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

### Bibliografía

1. Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.
2. Bermudez de la Vega JA. Pubertad adelantada, en Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ed. Ergon 2002; 203-214.
3. Chemaitilly, W. Trivin, C. Adan, L. et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol 2001; 54:289.



4. Grumbach MM, Hugel IA, Conte FA. Disorders of Sex Differentiation, en: Williams Textbook of Endocrinology (10th edition) P. Reed Larsen et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2003; 342-1002.
5. Riaño Galán, M. Francisco Rivas Crespo. Retraso puberal e hipogonadismo, en: Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ed. Ergon 2002; p.215-232.



## PUBERTAD PRECOZ

Valero MA, Sánchez A, Luque M

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

### 1. FORMAS INCOMPLETAS.

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

### 2. PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA.

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

- **Quistes foliculares ováricos:** La causa más frecuente
- **McCune Allbright:** Quistes ováricos recurrentes, menstruaciones, manchas café con leche, displasia ósea (gammagrafía ósea), hiperfunción glandular (BMN, Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismo...) Tratamiento: *Testolactona (Teslac® 50 mg) 20 mg/kg/día en 3-4 tomas. Medroxiprogesterona (Progevera®) Acetato de ciproterona (Androcur® 50 mg) 70-150 mg/m<sup>2</sup>/día*
- **Tumores estromales de la granulosa-teca:** Distinto de adultos, rara invasión/diseminación. Gran quiste folicular. Realizar ECO seriadas, valorar posible McCune-Allbright si recurrente, con menstruaciones... Tratamiento: según



histología y evolución, valorar cirugía.

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

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

### **HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA TARDÍA:**

Adrenarquia prematura con avance en edad ósea (*ver capítulo correspondiente*).

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

## **3. PUBERTAD PRECOZ CENTRAL.**

---

- Diferenciar formas rápida y lentamente progresivas. Puede





ser **idiopática** (10 veces más frec. en sexo femenino) o **neurogénica** (tumores, TCE, infecciones, malformaciones, enf.infiltrativas, RT craneal).

- Casos de PPP evolucionados en el tiempo sin tratamiento, pueden activar el eje HHG provocando PPC. Si PPC neurogénica, descartar déficit de GH asociado. Tener en cuenta que en PPC los cambios puberales se suceden con la secuencia de la pubertad normal; desviaciones de lo habitual deben hacer sospechar otros trastornos (P. ej: menarquia sin telarquia...).

### DIAGNÓSTICO:

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

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

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

### Bibliografía.

1. Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.
2. Bermudez de la Vega JA. Pubertad adelantada, en Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ed. Ergon 2002; 203-214.
3. Chemaitilly, W. Trivin, C. Adan, L. et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol 2001; 54:289.



## RETRASO PUBERAL

Valero MA, Sánchez A, Luque M

- Ausencia de caracteres sexuales secundarios en niñas >13 años y niños >14 años (Edad +2DS población de referencia ha iniciado su desarrollo). Es decir, ausencia de desarrollo mamario en niñas y volumen testicular <4 ml en niños. Se considera desarrollo puberal incompleto, cuando este no ha concluido y ha transcurrido más de 5 años desde el inicio.
- Generalmente se debe a una insuficiente secreción de esteroides gonadales con niveles de gonadotropinas:
  - a) Elevados: hipogonadismo primario (ver capítulo correspondiente)
  - b) Bajos: Diferenciar entre retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD), que es lo más frecuente, e hipogonadismo secundario.

### 1. RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO.

- Incidencia familiar. Más frecuente en varones. Talla baja (-2DS para edad y sexo) con Eo retrasada. Exploración física normal, genitales infantiles pero no hipoplásicos. La adrenarquia, también suele estar retrasada. Al nacer, presentan una talla normal, pero a partir de los 6-12 meses y hasta los 3-4 años la velocidad de crecimiento (VC) disminuye, al igual que la edad ósea. Posteriormente se normaliza la VC.
- Se establece el diagnóstico presuntivo de RCCD si la historia clínica y la gráfica revelan talla baja de años de evolución pero con VC y talla, adecuada a su edad ósea (está retrasada), antecedentes familiares de pubertad retrasada, exploración física normal. La edad ósea, guarda mejor relación con el comienzo y la etapa de la pubertad que la edad cronológica. Cuando llegan a una edad ósea de 12-14 años en el varón o 11-13 en la mujer suele comenzar la pubertad.



- Niveles de testosterona, FSH y LH en rango prepuberal. Ninguna prueba discrimina por sí sola entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotrofo y por ello resulta difícil diferenciarlos. El hipogonadismo secundario y el RCCD se comportan de modo similar, pero el RCCD es transitorio.
- **Test de GnRH (Luforán®)** 100 µg IV: 0, 15, 30, 60 min si LH >5 UI/L: inicio puberal. RCCD es un diagnóstico presuntivo que sólo se confirma con la aparición de la pubertad más adelante.
- Generalmente, seguidos evolutivamente, se acaban desarrollando con normalidad y alcanzan su talla diana (80% de pacientes), por lo que no precisan tratamiento.
- En caso de que el paciente esté muy afectado psicológicamente por la falta de desarrollo pueden administrarse esteroides sexuales a dosis bajas, subiendo dosis progresivamente y en periodos cortos de 6 meses que, inducen la aparición de caracteres sexuales secundarios y no alteran la talla final, induciendo en ocasiones el inicio de la pubertad por la activación del eje HHG. Se descansa y si es necesario se puede dar otro ciclo de 6 meses. Si después de dos ciclos no comienza el desarrollo, probablemente estemos ante un hipogonadismo, sobre todo si la mujer tiene 12-13 años de edad ósea y el varón 13-14 años de edad ósea.
  - Niñas: *Etinilestradiol 2,5-5 µg/día VO.*
  - Niños: *Enantato de testosterona 25-50 mg/mes o Propionato de testosterona 1 mg/kg cada 3-4 sem. IM o Testogel® 5 g (50 mg testosterona) aplicación diaria cutánea en brazos, hombros y/o abdomen. Ajuste dosis entre 5-10 g/día tópico.*

## 2. HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO/ SECUNDARIO.

---

- **Congénito:** Panhipopituitarismo (idiopático o genético). Déficit de gonadotropinas (sin anosmia; con anosmia/Kallman; aislado de LH o FSH, anomalías del receptor de



GnRH). Malformaciones neurológicas (defectos de la línea media, displasia septo-óptica).

- **Adquirido:**

**a) Orgánico:** Tumores extraselares o hipofisarios; histiocitosis; granulomas, lesiones postinflamatorias; alt. vasculares; TCE; RT craneal, destrucción autoinmune.

**b) Funcional:** Hipotiroidismo, déficit de GH, hiperprolactinemias, hipercortisolismo, DM mal controlada, enf. Crónicas (enteropatía, cardiopatía, neuropatía, hepatopatía, meumopatía), déficit nutricional crónico; ejercicio físico intenso habitual; anorexia nerviosa; entorno psicosocial adverso.

- **Su presentación clínica** depende del momento de instauración: en el *neonato* los varones presentan micropene. Durante la *infancia* lo único que hace sospechar el cuadro es la anosmia. En la *pubertad* se produce un fallo en la maduración sexual. Si aparece *tras el desarrollo puberal* se manifiesta como infertilidad y disfunción sexual. *Exploración física:* hábito corporal eunucoide (envergadura 5 cm > talla), ausencia de caracteres sexuales secundarios en ambos sexos. Testes de 1-2 ml Prader. Ausencia de mamas y vello axilar. Barba escasa o ausente, voz prepuberal. Raro ginecomastia (falta de activación aromatasa testicular por FSH y LH bajas). Pubarquia puede ser normal (adrenarquia independiente) Si es congénito, suele asociarse defectos de la línea media, agenesia renal unilateral, criptorquidia uni/bilateral e hipo/anosmia (Kallman). 2/3 de los casos congénitos son esporádicos, en el resto familiar (AD, AR, ligX). Sme. Kallman tiene forma recesiva ligX (*gen KAL en Xp22.3*), AD (*KAL2*) y AR (*KAL3*).
- En general, pero no siempre, la ausencia de caracteres sexuales secundarios o la falta de aumento de gonadotropinas o de los esteroides gonadales a los 18 años de edad en el varón o los 17 en la mujer, en presencia de concentraciones séricas de DHEA-S normal para la edad cronológica, apoya el diagnóstico de déficit aislado de gonadotropinas. Un paciente típico con déficit aislado de gonadotropinas tiene



una talla media para la edad y proporciones eunucoides, concentraciones bajas de esteroides gonadales, LH y FSH y respuesta nula o disminuida a LHRH.

- **Exploración física:** Talla, peso, fenotipo eunucoide o síndromes polimalformativos, anosmia, defectos de línea media, alt. neurológicas, campimetría alterada, signos de enf.sistémica, estado nutricional. Genitales: ambiguos, hipoplásicos, criptorquidia, pseudomicropene en obesos (englobado por grasa pubis), hipoplasia de labios menores o micropene indican hipogonadismo; testes duros y pequeños son típicos de disgenesia gonadal; vagina en fondo de saco es característico de pseudohermafroditismo masculino.
- **Exploraciones complementarias:** Excluir otras enfermedades (hemograma, VSG, bioquímica con iones, función renal y hepática, orina, Ac antiigliadina y antiendomiso, función hipofisaria (sobre todo si historia de RT craneal): ACTH, cortisol, TSH, T4L, PRL, GH, IGF1, ADH si procede. Si sospecha en anamnesis, valorar procesos inflamatorios / infecciosos / infiltrativos.
  - LH y FSH basales: ambas bajas, salvo déficit aislados. Las *anomalías del receptor de GnRH (4q21.2)* se manifiestan como déficit selectivo de LH (*Sme. del eunuco fértil: testosterona baja, espermatogénesis normal*).
  - Testosterona <100 ng/dL en varones y Estradiol < 20 pg/ml en mujeres.
  - Test de GnRH (*Luforán*<sup>®</sup>) 100 µg IV a 0, 15, 30,60 min. LH debería aumentar al menos 3 veces y pico máx. a los 30 min. FSH menor pico (x2) y algo más retrasado:
- LH < 6 UI/L hipogon. hipogonadotrope.
- LH >12 UI/L con FSH>40 UI/L: hipogon, hipergonadotrope.
  - Rx muñeca izq: Eo retrasada en etapa puberal y posteriores por falta de “estirón”. Antes, talla normal salvo déficit de GH asociado, en que VC corregida para Eo es baja.
  - RMN craneal: tumores SNC, prolactinomas, malformaciones...
- **Tratamiento:** *Objetivo: maduración gonadal e inducción de la espermatogénesis o foliculogénesis.*
  - **Varones:** Se precisan gonadotropinas para el desarrollo



testicular además de virilización. Comenzar con hCG (hCG Lepori®, Profasi HP®) 500-2000 UI/3 veces por semana IM.

Monitorizar con volumen testicular, niveles de testosterona y espermiograma cada 3 meses para ajuste de dosis. Si tras 6-9 meses de tratamiento, niveles de testosterona estables sin espermatogénesis, añadir FSH pura (Neo-Fertinorm®) o hMG (hMG Lepori®) 75 UI/3 veces sem IM y si a los 6 meses no hay respuesta aumentar a 150 UI/3 veces sem.

(\*) Si hipófisis sana *terapia pulsatil GnRH sc en bomba* (misma tasa de inducción de espermatogénesis que gonadotropinas exógenas pero mayor volumen testicular) Pulsos cada 2 h de 25 ng/kg SC y se ajusta según niveles de LH, FSH y testosterona cada 2 semanas (aumentar 25 ng/kg/bolus). Cuando se logran niveles de testosterona estables, se evalúa vol. testicular y seminograma mensual. El tratamiento se mantiene de media 1-2 años (más si testes al inicio 1-3 ml o criptorquidia).

(\*) Mantener virilización si no desea fertilidad: *Enantato o cipionato de testosterona* IM: 25 mg/14-21 días de 6-8 sem, luego 50 mg/14 días de 6-8 sem y después 100 mg/ 14 d o 200 mg/ 14-21 d (ajustar dosis para mantener testosterona 250-300 ng/dL).

- **Mujeres:** No está indicado el tratamiento con gonadotropinas exógenas para inducir caracteres sexuales, solo para fertilidad y bajo estricta vigilancia y monitorización por personal especializado ante el riesgo de *Hiperestimulación ovárica*. Logra ovulación el 95% de los pacientes (con gonadotropinas o con bomba)
  - Inducción de la maduración sexual y crecimiento con estrógenos VO a dosis bajas: *Etinilestradiol 2,5-5 µg/día o estrógenos conjugados 0,15-0,3 mg/día, durante 6 meses, después se subirán la dosis progresivamente, hasta Etinilestradiol 10-20 µg/día o estrógenos conjugados 0,6-1,2 mg/día* hasta los 18-24 meses para lograr desarrollo mamario, entonces asociar progestágeno del 12º al 21º día de cada ciclo como



*Medroxiprogesterona 5-10 mg/día o Dihidrogesterona 5-10 mg/día. Si aparecen menstruaciones hay que empezar con progestagenos. Parches transdérmicos de liberación prolongada (Estraderm TTS® 25, 50, 100 µUI) 2 parches semanales comenzando por el de 50 mg/21-25 días. Se pueden cortar (1 cm=5 mg/día)*

- Con este tratamiento se logra desarrollo de las mamas y ciclos regulares con menstruaciones normales y adquisición de masa ósea adecuada.
- Posteriormente, este régimen podrá ser sustituido por un contraceptivo oral que asocie estrógenos y gestagenos (tomar los primeros 21 días de cada ciclo y esperar menstruación normal en la semana de descanso).

### Bibliografía.

1. Argente J, Carrasco A. Crecimiento y desarrollo. Hipotálamo e hipófisis. Desarrollo sexual y Pubertad, en: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.
2. Beranova, M, Oliveira, LM, Bedecarrats, GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1580.
3. Rumbach MM, Hughel IA, Conte FA. Disorders of Sex Differentiation, en: Williams Textbook of Endocrinology (10th edition) P. Reed Larsen et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2003; 342-1002.
4. Riaño Galán, M. Francisco Rivas Crespo. Retraso puberal e hipogonadismo, en: Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid. Ed. Ergon 2002; p.215-232.



## HIPOGONADISMO E INFERTILIDAD MASCULINA

*Valero MA, Sánchez A, Luque M*

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

### 1. HIPOGONADISMO HIPERAGONADOTROPE CONGÉNITO.

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





abdominales: riesgo malignidad (*Cirugía*). *Tratamiento sustitutivo* según sexo elegido.

- **Criptorquidia:** Diferenciar del teste ausente y del retráctil o en ascensor. Hay un aumento de la infertilidad, mayor en la bilateral que en la unilateral. Vigilar la aparición de tumores malignos (seminoma), mayor incidencia a mayor altura (la orquidopexia no disminuye la incidencia de tumor pero permite un mejor diagnóstico). Deben bajar antes de los 2 años, incluso del primer año.
  - Tratamiento hormonal: inyecciones de hCG (*Profasi*<sup>®</sup> 500, 1000, 2500, 10.000 o *Physex*<sup>®</sup> 500, 1500, 5000).
  - Orquidopexia: debe realizarse precozmente, entre el primer y segundo año. Se realiza cuando falla el tratamiento médico o en caso de reascenso.
  - Orquiectomía: testes abdominales de imposible descenso o existencia de tumor.

#### PAUTAS DEPENDIENDO DE LA EDAD

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

- **Defectos en la biosíntesis de los andrógenos:** Mutaciones en genes que codifican enzimas de síntesis de testosterona (3 beta-hidroxiesteroidedehidrogenasa, 17 alfa-hidroxilasa ambas en testes y adrenales; 17 beta-hidroxiesteroidedehidrogenasa sólo en testes). Todas ellas dan lugar a disminución de la síntesis de testosterona desde 1º trimestre de embarazo con virilización incompleta.
- **Distrofia miotónica:** AD; atrofia muscular, hipogonadismo, testes pequeños. Oligo-azoospermia y aumento FSH, testosterona disminuye 50% y LH aumenta 50%.



## 2. HIPOGONADISMO HIPERAGONADOTROPO ADQUIRIDO.

- **Infecciones:** Orquitis asociada a parotiditis. Tumefacción dolorosa seguida de atrofia. Túbulos seminíferos severamente afectados con infertilidad. También a veces baja testosterona por afectación cel. Leydig.
- **Radiación:** Directa o indirectamente. Daño proporcional a la cantidad de radiación recibida. Dosis altas de I<sup>131</sup> en tratamiento Ca. tiroides.
- **Antineoplásicos y alquilantes:** Ciclofosfamida, clorambucil dañan el túbulo con oligo-azoospermia y aumento FSH sin apenas alteración de testosterona. Con cisplatino o carboplatino se observa una recuperación parcial de espermatogénesis.
- **Ketoconazol:** Inhibe directamente la biosíntesis de testosterona.
- **Glucocorticoides:** de forma crónica, baja testosterona (mecanismo poco claro).
- **Traumatismos, torsión testicular:** Si > 8 h de torsión, túbulo queda afectado.
- **Autoinmune:** SPA asociado a hipotiroidismo primario e insuficiencia adrenal primaria autoinmunes.
- **Enf. Crónicas sistémicas:** algunas afectan tanto a testes como a secreción FSH-LH.
  - Cirrosis.
  - IRC: disminución de cel.germinales en biopsia testic, aumento FSH y LH con testosterona baja que no aumenta con hCG exógena. Se corrige tras trasplante renal.
  - VIH: testosterona baja con LH y FSH normal o elevada.
  - Anemia falciforme.

### DIAGNÓSTICO.

- Hemograma, bioquímica con iones, función renal y hepática (causas adquiridas).
- LH y/o FSH elevadas, testosterona baja.
- Screening SPA (*ver capítulo correspondiente*).



- Cariotipo: sospecha de disgenesia gonadal.
- Seminograma. Valores normales de los parámetros del seminograma según OMS (1992): Vol >2 mL, pH 7.2-8.0, concentración espermatozoides >20 x 10<sup>6</sup>/mL, total espermatozoides >40 x 10<sup>6</sup>, motilidad >50% con progresión a los 60 min, morfología >30% normales, vitalidad >75% vivos, glóbulos blancos <1 x 10<sup>6</sup>/mL.
- Valoración urológica: prostatitis, varicocele, eyaculación retrógrada azoospermia obstructiva (ausencia congénita bilateral de conductos deferentes se asoc. con fibrosis quística: 80% mutación dF-508), alt. vesículas seminales... Si azoospermia obstructiva: biopsia testicular (si se encuentran espermatozoides maduros posibilidad de reproducción asistida)

### TRATAMIENTO.

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



### 3. TRANSTORNOS DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS.

---

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

#### **Insensibilidad completa/feminización testicular/Sme. de Morris:**

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

#### **Insensibilidad androgénica incompleta:**

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

#### **Síndrome de Reinfenstein:**

- Fenotipo masculino. Hipospadias. Infertil. Escroto bífido. Varía desde microfalo con uretra peneana normal a pseudovagina. Genitales int ausentes, seno urogenital, vestigios prostáticos. Testes pequeños abdominales o descendidos pero epitelio germinal no madurativo (infértil). Hábito corporal masculino con ginecomastia puberal. Vello axilar/pubis normal. Imberbes.

#### **Síndrome del varón infertil/insensibilidad parcial a andrógenos:**

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



**Varón con escasa virilización fertil:**

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

**DIAGNÓSTICO.**

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

**TRATAMIENTO.**

- Asignar un sexo. Apoyo psicológico.
- *Sustitución hormonal* del sexo elegido (tras gonadectomía si es el femenino) Inicio del tratamiento según percentil de talla y veloc. crecimiento, Eo, Talla diana, predicción de talla adulta.



- Testes criptorquídicos: Riesgo gonadoblastomas y tumores germinales en testes abdominales 1.5-2%: *Gonadectomía*.
- Ginecomastia persistente, molesta y severa: *mastectomía*.

### Bibliografía.

1. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the Testes and the Male Reproductive Tract, en: Williams Textbook of Endocrinology (10th edition) P. Reed Larsen et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2003; 709-770.
2. Kretser DM, Baker HWG. Infertility in men: recent advances and continuing controversies. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3443-3450.
3. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril. 2006; 86:S202-9.
4. Snyder, PJ. Peachey, H. Berlin, JA. et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2670.



## HIPOGONADISMO E INFERTILIDAD FEMENINA

Valero MA, Sánchez A, Luque M

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

### 1. HIPOGONADISMO HIPERAGONADOTROPO CONGÉNITO.

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



amenorrea por insuficientes precursores androgénicos para aromatización a estrógenos.

## 2. HIPOGONADISMO HIPERGNADOTROPO ADQUIRIDO.

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

### DIAGNÓSTICO.

- Fundamental: anamnesis y exploración física completa. Descartar embarazo (como causa más frecuente de amenorrea).
- Estrógenos bajos. FSH y LH elevadas (sobre todo FSH > 25 mUI/mL o (+2DS que en fase folicular).
- Rx muñeca izq: edad osea retrasada.
- *Cariotipo*: disgenesias gonadales; si es normal en SP (leucocitos), 2º tejido (biopsia ovárica) por mosaicismos. Si presencia de CR Y: *gonadectomía profiláctica* obligada.





- *Screening SPA (ver capítulo correspondiente).*
- *ECO pélvica:* valorar útero, ovarios.
- *Biopsia ovárica:* si se precisa para diferenciar disgenesia gonadal pura de sme. resistencia ovárica.
- *Diferenciar de gonadotropinomas hipofisarios:* Presenta respuesta de FSH a test TRH con aumento sobre todo de FSH y beta LH.

## TRATAMIENTO.

*Al existir fallo gonadal primario, sólo tratamiento con esteroides sexuales.*

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



### Bibliografía.

1. Beranova, M, Oliveira, LM, Bedecarrats, GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1580.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006 Nov; 86(5 Suppl):S148-55.
3. Beranova, M, Oliveira, LM, Bedecarrats, GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1580.
4. Gracia Bouthelie R, Oliver A. Optimización del tratamiento del síndrome de Turner. *An Pediatr* 2003; 58(Supl 2):35-40.
5. Grumbach MM, Hugel IA, Conte FA. Disorders of Sex Differentiation, en: *Williams Textbook of Endocrinology* (10th edition) P. Reed Larsen et al, Ed Saunders- Elsevier Science, Philadelphia, 2003; 342-1002.
6. Gracia Bouthelie R, Oliver A. Optimización del tratamiento del síndrome de Turner. *An Pediatr* 2003; 58(Supl 2):35-40.

## INCIDENTALOMA Y CARCINOMA SUPRARRENAL

*Sanchón R, Álvarez F*

### 1. INCIDENTALOMA SUPRARRENAL.

#### CONCEPTO Y ETIOLOGÍA.

- Se habla de “incidentaloma suprarrenal” cuando nos encontramos ante una masa suprarrenal descubierta casualmente en una prueba de imagen abdominal (ecografía, TAC o RM) realizada por algún motivo en un individuo asintomático desde el punto de vista de la función suprarrenal o sin síntomas suficientemente importantes como para haber consultado.
- Los incidentalomas se presentan con una frecuencia de un 2-10%, sin embargo este porcentaje está aumentando al realizarse cada vez con más frecuencia estudios radiológicos.
- Su hallazgo plantea un problema diagnóstico-terapéutico, pues aunque la mayor parte de ellos corresponden a un adenoma adrenocortical no funcionante, es necesario descartar malignidad o hipersecreción hormonal.

#### ETIOLOGÍA DE LOS INCIDENTALOMAS SUPRARRENALES

- Corteza suprarrenal
  - Adenoma adrenocortical
  - Hiperplasia nodular
  - Carcinoma suprarrenal
- Médula suprarrenal
  - Feocromocitoma
  - Ganglioneuroma
- Otras
  - Adenomiolipoma
  - Metástasis (mama, pulmón, leucemia, linfoma)
  - Quistes
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Hemorragia adrenal
- Falsa imagen suprarrenal (masa renal, adenopatía retroperitoneal, masa hepática, bazo accesorio)



**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.*****Historia clínica y exploración física.***

- Valorar signos y síntomas de hiperfunción o malignidad.

***Valorar funcionalidad de la masa.***

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



- Descartar feocromocitoma: Catecolaminas totales y fraccionadas y metanefrinas en orina 24 horas.
- Test de Synacthen para cortisol, para descartar insuficiencia suprarrenal si la masa es bilateral.
- La gammagrafía con I-colesterol puede ayudar a valorar la funcionalidad de la masa suprarrenal. La hipercaptación del lado de la masa suprarrenal sugiere benignidad, mientras que la ausencia de captación en el lado del incidentaloma (nódulo frío) sugiere malignidad, hematoma o quiste.

### ***Diagnóstico etiológico.***

- Las características radiológicas de la masa en la ecografía, TAC o RMN pueden orientar hacia un diagnóstico u otro.
- TAC:
  - Los adenomas suelen ser redondeados, homogéneos, con bordes bien definidos, con tamaño inferior a 3 cm y sin realce tras la administración de contraste. Tienen una densidad radiológica menor a 10 UH en TAC sin contraste (por la presencia de lípidos intracitoplasmáticos) y presentan un lavado rápido del contraste IV. En caso de duda, cuando la densidad es menor a 10 UH se asume el diagnóstico de adenoma y no es necesario continuar el estudio.
  - Todas las masas sólidas mayores de 6 cm obligan a descartar la existencia de un carcinoma suprarrenal. Éstos presentan contornos irregulares, suelen ser heterogéneos, y con realce tras contraste. Pueden presentar necrosis, hemorragia o calcificaciones.
  - Las metástasis suprarrenales tienen características similares a los carcinomas con tamaño variable, son múltiples y bilaterales.
  - Los feocromocitomas suelen presentar 2-5 cm de diámetro, pueden ser bilaterales, de densidad similar al hígado sin contraste, están muy vascularizadas con necrosis central y realzan contraste intensamente. Hay calcificación en el 10%. Hasta un tercio pueden ser parecidos a carcinomas suprarrenales.



- Carcinomas, feocromocitomas y metástasis presentan una densidad generalmente >25 UH.
- Las masas con densidad grasa son adenomiolipomas (densidad -30 a -120 UH), que son tumores benignos que no precisan seguimiento.
- Las masas quísticas con contenido líquido suelen ser benignas (feocromocitoma y metástasis pueden presentar áreas quísticas). Si el líquido es sanguinolento, debe sospecharse malignidad.
- RMN:
  - Las masas malignas (carcinoma, metástasis y feocromocitoma) aparecen hiperintensos en T2 y tras la inyección de contraste muestran realce intenso con retraso del lavado del mismo, a diferencia de los adenomas que son isointensos con el hígado en T1 y T2.
  - El feocromocitoma se caracteriza por hipointensidad en T1 con señal hiperintensa en T2 y necrosis central.
  - La RMN puede ser útil en el estadiaje de los carcinomas, sobre todo respecto a invasión vascular (cava) y de órganos vecinos.
  - La grasa de los mielolipomas es indistinguible de la subcutánea o retroperitoneal.
- Ecografía:
  - La obesidad y el gas abdominal son obstáculo para la visualización de las suprarrenales. La eco es menos sensible para detectar masas suprarrenales que TAC o RMN, sobre todo si son menores de 3 cm y no permite distinguir con claridad benignidad de malignidad.
  - Puede ser válida en el seguimiento de masas benignas.
  - La ecografía endoscópica puede detectar lesiones de 1 cm de forma fiable y permite realizar PAAF, pero aún está por desarrollar en esta patología.
- PET:
  - No recomendado en el diagnóstico del incidentaloma suprarrenal de entrada.
  - La mayoría de tumores malignos muestran hipercaptación en el FDG-PET por aumento del metabolismo de la glucosa.



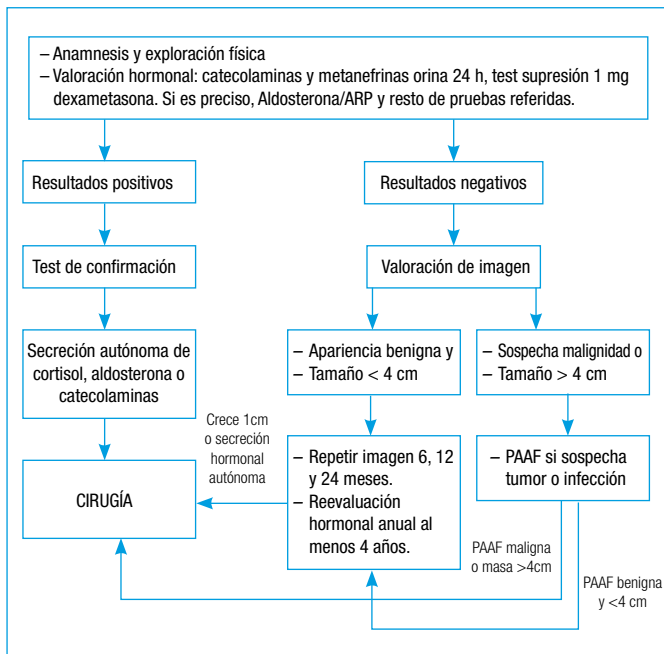
- Puede ser de utilidad en el seguimiento de pacientes con cáncer y masas adrenales, en los que el TAC y la RMN sean equívocas.
- El PET con  $^{11}\text{C}$ -metomidato distingue lesiones de origen suprarrenal de aquellas con otro origen, pero no diferencia adenoma de carcinoma suprarrenal.
- Pueden existir masas suprarrenales bilaterales en casos de metástasis, hiperplasia suprarrenal congénita, linfoma, infección (tuberculosis, fúngica), hemorragia, cushing ACTH-dependiente, feocromocitoma, amiloidosis y enfermedad infiltrativa.
- La PAAF está reservada sólo para el diagnóstico de metástasis suprarrenales en pacientes con historia previa de enfermedad maligna a otros niveles, una vez realizado el estudio funcional. También es útil para el diagnóstico de los quistes suprarrenales, si bien es poco útil para diferenciar adenoma suprarrenal del carcinoma suprarrenal.
- Siempre es obligado descartar la existencia de feocromocitoma mediante la determinación de catecolaminas antes de realizar un TAC con contraste o una PAAF, por riesgo de desencadenar crisis hipertensivas.

### TRATAMIENTO.

- Si se demuestra que el incidentaloma adrenal es funcionante o se sospecha malignidad primaria, debe realizarse un tratamiento quirúrgico. En caso contrario, se actuará en función del tamaño, aunque el criterio quirúrgico varía según los autores.
- La mayoría de autores recomiendan la intervención en caso de crecimiento de 1cm o más durante el seguimiento y en los tumores superiores a 4 cm (sobre todo los mayores a 6cm, en los que el riesgo de carcinoma suprarrenal es del 25%), mientras que en los tumores inferiores a 4 cm. se aconseja seguimiento, ya que el riesgo de carcinoma suprarrenal es <2%.
- Los autores generalmente recomiendan repetir técnicas de imagen a los 6, 12 y 24 meses (en caso de alta sospecha



de malignidad se podría repetir a los 3 meses asumiendo que la mayor parte de las lesiones malignas crecerán en este tiempo) y reevaluar funcionalidad anualmente durante al menos 4 años (se presenta hiperfunción hasta en el 20% de los casos durante el seguimiento, menos probable si la lesión es <3 cm). Si la masa crece, debe remitirse al paciente a cirugía.



**Algoritmo de manejo del incidentaloma suprarrenal.**

De: Young WF Jr. The incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med 2007; 356:601-610.





## 2. CARCINOMA SUPRARRENAL.

---

- El carcinoma suprarrenal es un tumor raro pero altamente letal.
- Los síntomas de presentación suelen ser dolor abdominal, masa abdominal palpable o datos de hiperfunción suprarrenal como síndrome de Cushing y/o hiperandrogenismo. El hiperaldosteronismo o feminización son síndromes mucho menos frecuentes.
- El tratamiento de primera elección es la cirugía por laparotomía, sin embargo rara vez es curativa. En enfermedad diseminada el “debulking” no aumenta la supervivencia pero mitiga síntomas de secreción hormonal y puede mejorar la sensibilidad a otros tratamientos.
- Mitotane es el fármaco de elección en la quimioterapia adyuvante a la cirugía, pero el porcentaje de respuesta no supera el 30% (normalmente parcial y transitoria), aunque consigue el control hormonal en el 75% de los casos, y no hay estudios prospectivos que demuestren que el mitotane prolongue la supervivencia, excepto en algunos casos en los que se comienza el tratamiento tras la cirugía en pacientes sin enfermedad residual.
  - El tratamiento se iniciará inmediatamente tras la cirugía y se mantiene de manera indefinida, o al menos durante 6 años. Iniciar a dosis bajas (0,5 g, una vez al día) y aumentar progresivamente de manera lenta semanalmente hasta alcanzar niveles adecuados (14-20 µg/mL). Importante monitorizar niveles: <14 µg/mL no eficacia y >20 µg/mL toxicidad importante. Los niveles pueden conseguirse con bajas dosis de mitotane (3 g/día. 3-5 meses).
  - Es muy tóxico, tiene muchos y frecuentes (80%) efectos secundarios (nauseas, vómitos, anorexia, rash, diarrea, letargia, sedación, temblores, ataxia, ginecomastia, artralgias, leucopenia).
  - Precisa tratamiento concomitante con glucocorticoides desde su inicio y en ocasiones mineralcorticoides (el mitotane aumenta el metabolismo de la dexametasona



y de la fludrocortisona, pero no de hidrocortisona ni de prednisolona, por lo que en caso de utilizar las primeras debe utilizarse una dosis superior a la habitual).

- El mitotane artefacta la producción de 17 hidroxicorticosteroides y eleva la producción de la proteína transportadora de cortisol, por lo que los niveles plasmáticos de esta hormona pueden estar falsamente elevados. El mejor índice para valorar la producción de cortisol durante el tratamiento es la medición de cortisoluria.
- Ketoconazol, metirapona o aminoglutetimida (sólos o en combinación) se pueden emplear en el control de la hipersecreción de cortisol si no hay respuesta a mitotane.
- Otras drogas que se están empleando en ensayos clínicos con mitotane (en carcinomas localmente avanzados y enfermedad metastásica no accesible al tratamiento quirúrgico) son cisplatino, etopósido, doxorubicina y estreptomycin.
- Radioterapia: clásicamente al carcinoma suprarrenal se le ha considerado radiorresistente por lo que la radioterapia quedaba relegada al tratamiento de metástasis óseas, cerebrales y recidivas locales. En los últimos años varios estudios con series pequeñas han demostrado la radio sensibilidad de este tumor. Considerar radioterapia del lecho en:
  - Tumores con resección incompleta.
  - Tumores con resección completa:
    - A) sin metástasis a distancia, con infiltración local y/o afectación ganglionar (estadio III).
    - B) sin metástasis a distancia, mayores de 5 cm sin invasión local ni afectación ganglionar (estadio II) pero con alto riesgo de recurrencia (>12 cm, alto índice mitótico, invasión capsular, sospecha de diseminación durante la cirugía).
- El pronóstico de los carcinomas suprarrenales es malo. Existen metástasis en el momento del diagnóstico en un 22-50% de los casos, principalmente hepáticas y pulmonares. La supervivencia media de las distintas series es de 18 meses. Su curso es rápidamente progresivo y la



supervivencia a los 5 años es del 0-45% dependiendo de la extensión tumoral al diagnóstico.

### Bibliografía.

1. Allolio B et al. Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol 2004. 60, 273-387.
2. Dickstein G et al. Is there a role for low doses of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3100.
3. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. McGraw-Hill, 2007.
4. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, Bonnin A, Bricaire H 1990 Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 322:1195-1201.
5. Mansmann G, Lau J, Balk E et al. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. Endocrine Reviews 2004, 25(2):309-340.
6. Young WF Jr. The incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med 2007; 356:601-610.



## INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

*Martínez E, Álvarez F*

### 1. CONCEPTO.

---

- Insuficiencia suprarrenal (IS) primaria: producción deficiente de glucocorticoides +/- mineralocorticoides por destrucción o disfunción de las glándulas suprarrenales. Prevalencia en torno 4-6 casos/10<sup>5</sup> habitantes. La causa más frecuente es la adrenalitis autoinmune, en el pasado lo fue la tuberculosis.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria: producción deficiente de glucocorticoides por déficit de ACTH hipofisaria o CRH hipotalámico. Los mineralocorticoides no se ven afectados en este caso ya que éstos dependen fundamentalmente del eje renina-angiotensina-aldosterona. La causa más frecuente es la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal por la administración crónica de esteroides exógenos.

### 2. CLÍNICA DE LA IS.

---

- Déficit de GC: debilidad, astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómitos, hipotensión, hiponatremia e hipoglucemia.
- Déficit de MC, exclusivamente en la IS primaria: pérdida renal de sodio y retención de potasio que pueden conducir a deshidratación severa, con apetencia por la sal, hipotensión, hiponatremia, hipercalemia y acidosis.
- Hiperpigmentación, exclusivamente en la IS primaria ya que es debida al exceso de ACTH. Afecta principalmente a áreas expuestas, zonas de presión, líneas palmares, lecho ungueal, areolas mamarias, mucosas y cicatrices formadas después de la aparición de la IS.
- IS aguda: se caracteriza por un empeoramiento de náuseas, vómitos y debilidad junto con la aparición de apatía y confusión. Puede asociar dolor y contractura abdominal. La fiebre puede ser debida a la propia crisis adrenal o a un



proceso infeccioso intercurrente. Puede significar el debut de una IS o aparecer en un paciente ya diagnosticado normalmente asociado a situaciones de estrés (infecciones, etc).

#### ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

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

### 3. DIAGNÓSTICO DE LA IS PRIMARIA.

- **Cortisol plasmático basal:** es la prueba de elección como despistaje de IS. Se mide el cortisol plasmático basal entre las 8:00 y las 9:00 h en dos días diferentes. Si es  $<3 \mu\text{g/dL}$  se procede al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Si es  $>18 \mu\text{g/dL}$  se excluye la insuficiencia suprarrenal. Niveles superiores a  $11 \mu\text{g/dL}$  hacen improbable la IS. Con valores intermedios es preciso realizar test de estimulación. CLU



no es útil para el diagnóstico, ya que existen pacientes con niveles en el rango normal-bajo con IS grave.

- Si la sospecha es alta, se pueden medir simultáneamente **ACTH y cortisol basales**. En pacientes con tratamiento corticoideo, se debe realizar determinaciones tras haber suspendido la medicación (24 hrs después de Hidrocortisona y más prolongada con otros esteroides). En la IS primaria nos encontramos con niveles de ACTH superiores a 100 pg/ml (22 pmol/l) incluso con niveles de cortisol plasmático normales.
- **Prueba de estimulación con 250 µg de ACTH (Synacthen® o Nuvacthen®)**, para cortisol plasmático a los 0 y 30 minutos. Normal si cortisol mayor de 18 µg/dl. En la IS primaria hay una ausencia de elevación del cortisol y de la aldosterona. Se debe realizar este test en todos aquellos pacientes en los que no hayamos podido concluir o excluir enfermedad con los niveles de cortisol basal. El agente usado es la ACTH sintética (1-24), que tiene la misma potencia biológica que la ACTH nativa (1-39). En individuos sanos, la respuesta al cortisol es más alta a primeras horas de la mañana, pero los pacientes con IS tienen la misma respuesta por la mañana que por la tarde, por lo que podemos realizar la prueba a cualquier hora del día, aunque se prefiere su realización por la mañana. Este test excluye la IS primaria y la mayoría de las IS secundarias. No obstante una respuesta normal a este test no excluye la IS secundaria.

#### 4. DIAGNÓSTICO DE LA IS SECUNDARIA.

- Evaluación completa de la función hipofisaria.
- **Cortisol plasmático basal:** igual interpretación que en la IS primaria.
- **Prueba de estimulación con 250 µg de ACTH:** la respuesta es positiva cuando el cortisol se eleva por encima de 21 µg/dL (es preciso aumentar el límite de respuesta ya que en la insuficiencia suprarrenal secundaria, la falta de atrofia total de la pars reticulo-fascicular suprarrenal puede llevar a falsos



positivos con límites menores). En la IS secundaria el cortisol no responde pero la aldosterona muestra una respuesta normal, ya que la pars glomerular de la suprarrenal no está atrofiada. Hay que tener en cuenta que una respuesta normal no valora la capacidad del eje de responder al estrés.

- **Test de estimulación con dosis bajas de ACTH (1  $\mu\text{g}$  o 0.5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ).** Algunos estudios han demostrado que puede ser superior al de 250 mcg en el diagnóstico de la IS secundaria parcial (tratamiento crónico con corticoides inhalados, destrucción glandular precoz..., etc.), ya que dosis suprafisiológicas pueden estimular parte de tejido adrenal, que no ocurre con las dosis de 1  $\mu\text{g}$ . No resulta un test válido para las lesiones hipofisarias recientes y falta evidencia de que sea superior al de 250  $\mu\text{g}$  para el diagnóstico de la IS secundaria. Su sensibilidad sería intermedia entre el test con dosis altas de ACTH y las pruebas de la Metopirona e hipoglucemia insulínica. En individuos normales produce un pico entre 17-22,5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Un punto de corte mayor o igual de 18  $\mu\text{g}/\text{dl}$  es indicativo de una función adrenal normal.
- **Test de estimulación prolongada con ACTH** (administración de 250  $\mu\text{g}/\text{día}$  en infusión continua o administración de 250  $\mu\text{g}/8$  hr durante 48 hrs). Este test también puede diferenciar los diferentes tipos de IS, debido al hecho de que la glándula suprarrenal atrófica puede recuperar su capacidad secretora si está crónicamente expuesta a ACTH; mientras que las glándulas con IS primaria ya están crónicamente expuestas a niveles altos de ACTH, y no pueden responder a estímulos adicionales. La concentración de cortisol debe alcanzar niveles mayores o iguales de 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  a los 30-60 min posterior al inicio de la infusión y superiores a 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$  después de 6-8 horas. Durante la realización de la prueba y las 24 horas anteriores se debe administrar tratamiento sustitutivo con glucocorticoides; administrando DXT a dosis de 1 mg, no afectando a la respuesta adrenal al estímulo de ACTH, ni a la determinación de corticoides en sangre o en orina.
- **Test de metopirona:** Indicado en pacientes con sospecha de IS secundaria parcial o para evaluación del eje HHS.



- **Hipoglucemia insulínica:** es la prueba más fiable para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria. En el caso en que las anteriores se presten a resultados no concluyentes, es preciso realizarla. Es más, si el hipopituitarismo es claro y los niveles de cortisol basal no descartan IS secundaria, la hipoglucemia insulínica está indicada (ver tema de hipopituitarismo para interpretación). Además, la hipoglucemia insulínica es el mejor predictor de la capacidad de secreción de ACTH al estrés.
- **Estimulación con CRH:** en IS hipofisaria hay ausencia de elevación de ACTH al estímulo y en la IS hipotalámica hay una respuesta de ACTH prolongada y aumentada, no presentándose en ninguno de los dos casos una elevación adecuada de cortisol. Dada su baja sensibilidad, no se recomienda su realización como test de estímulo para diagnóstico de IS.

## 5. TRATAMIENTO.

---

### SUPLEMENTOS DE GLUCOCORTICOIDES.

- La terapia clásica de sustitución se realiza con **Hidrocortisona** oral (*Hidroaltesona*<sup>®</sup>, comp. 20 mg), corticoide de vida media corta que produce una elevación marcada y transitoria de cortisol plasmático, seguida de bajas concentraciones hasta la siguiente dosis. La dosis total diaria (20-30 mg) debe repartirse en 2 tomas diarias desiguales (2/3 en desayuno y 1/3 en merienda) para simular el ritmo circadiano del cortisol, o bien se puede administrar en 3 tomas repartidas según necesidades.
- En la actualidad, la tendencia es a utilizar corticoides de vida media prolongada (Dexametasona o Prednisona) en la terapia de mantenimiento de la insuficiencia suprarrenal debido a: 1) Su mayor vida media confiere un perfil de acción similar a los ritmos fisiológicos del cortisol, evitándose los cambios bruscos en las concentraciones durante el día. 2) Se produce un mejor control de la secreción de ACTH, sobre todo a primeras horas de la mañana, evitando la hiperpigmentación.





1. **Prednisona** (*Dacortin*<sup>®</sup>, *Prednisona Alonga*<sup>®</sup>) de 5-7,5 mg/día. Se trata de un corticoide biológicamente inerte (profármaco) que se administra vía oral, transformándose en Prednisolona. Tiene una vida media intermedia y pobre acción mineralocorticoide.
2. **Metilprednisolona** (*Urbason*<sup>®</sup>, comp. 4 mg) en monodosis matinal. Corticoide de acción moderada, similar a Prednisolona, pero con menor efecto mineralocorticoide.
3. **Dexametasona** (*Fortecortin*<sup>®</sup>, comp. 1 mg) a dosis de 0,25-0,75 mg/día al anochecer. Se trata de un corticoide de vida media prolongada con nulo efecto mineralocorticoide. En algunos pacientes en tratamiento con Prednisona o Dexametasona se requiere una dosis extra de corticoide de acción rápida (Hidrocortisona entre 5-10 mg) por la tarde, si se presenta sintomatología. Niveles matutinos por encima de 20 pg/ml indican sobretratamiento.



FÁRMACO	DOSIS EQUIV.	POTENCIA GC	POTENCIA MC	VIDA MEDIA
<b>ACCIÓN CORTA</b>				
<b>Cortisona</b>	25	0,8	0,8	8-12 h
<b>Hidrocortisona</b> <i>Actocortina</i> <sup>®</sup> (vial 500 mg, 100 mg y 1000 mg) <i>Hidroaltesona</i> <sup>®</sup> (comp. 20 mg)	20	1	1	8-12 h
<b>ACCIÓN INTERMEDIA</b>				
<b>Prednisolona</b> <i>Estilsona</i> <sup>®</sup> (got. 13,3 mg/ml)	5	4	0,5	18-36 h
<b>Prednisona</b> <i>Dacortin</i> <sup>®</sup> (comp. 2,5; 5 y 30 mg) <i>Prednisona Alonga</i> <sup>®</sup> (comp. 5; 10; 50 mg)	5	4	0,8	18-36 h
<b>Metilprednisolona</b> <i>Urbason</i> <sup>®</sup> (comp. 4 mg; 16 mg y 40 mg) <i>Urbason soluble</i> <sup>®</sup> (amp. 8; 20 y 40 mg)	4	5	0,8	18-36 h
<b>Fludrocortisona</b> <i>Astonin Merck</i> <sup>®</sup> (comp. 0,1 mg)	2	15	125	18-36 h
<b>ACCIÓN PROLONGADA</b>				
<b>Dexametasona</b> <i>Dalamon iny</i> <sup>®</sup> (amp. 4 mg) <i>Fortecortin oral</i> <sup>®</sup> (comp. 1 mg) <i>Fortecortin</i> <sup>®</sup> ( amp. de 4 mg y 40 mg)	0,75	25	0	36-52 h

Control del tratamiento.

- En general, se deben dar las menores dosis posibles que consigan un control de los síntomas del déficit hormonal y el control de la hiperpigmentación. El ajuste del tratamiento se realiza a partir de datos clínicos imprecisos relatados por el paciente, ya que no se conocen rangos exactos de normalidad de corticoides en plasma u orina, dependiendo éstos del reparto de dosis y de la hora de administración. En general cortisol plasmático >2 µg/dl y CLU 80-120 µg/24 hrs).



- La medición de niveles de ACTH plasmático puede ser útil, considerándose un buen control niveles dos o tres veces menores al rango alto de la normalidad (80 pg/ml). Una excesiva ganancia de peso, aparición de plétora facial y otros signos y síntomas de hipercortisolismo, junto con niveles de ACTH basal <20 pg/ml, indican dosificación excesiva.

### SUPLEMENTOS DE MINERALOCORTICOIDES.

- La sustitución de mineralocorticoides se requiere en todos los pacientes con IS primaria. Para la sustitución se utiliza **Fludrocortisona** (*Astonin*<sup>®</sup>, comp. 0,1 mg) a dosis de 0,1 mg/día. Se trata de un corticoide sintético de acción intermedia, con intenso efecto mineralocorticoide.
- Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con IS primaria, no los precisan dada la actividad mineralocorticoide del cortisol (en tratamientos con Hidrocortisona), aunque hay autores que recomiendan su uso sistemático en la IS primaria, con el fin de disminuir la dosis total de glucocorticoides. Pacientes en tratamiento con Hidrocortisona pueden llegar a requerir dosis menores (0.05 mg al día). Por otro lado, algunos pacientes en tratamiento con Prednisona o Dexametasona requieren más de 0,2 mg/día de Fludrocortisona para la sutitución adecuada.
- El tratamiento sustitutivo adecuado de mineralocorticoides puede ser monitorizado por **datos clínicos** como la aparición de **hipotensión ortostática**, la medición de la **tensión arterial** en decúbito y en ortostatismo, el **potasio sérico** y la **ARP**. La hipertensión, el edema y la hipocalemia son síntomas de excesiva suplementación. La dosis de mineralocorticoide debe ser incrementada en verano, cuando aumenta la transpiración y la pérdida de sales.

### SITUACIONES ESPECIALES.

#### Manejo de la Crisis Suprarrenal Aguda.

Se trata de una situación de riesgo vital en la que se debe proceder a instaurar el tratamiento ante la sospecha, sin



esperar resultados. El objetivo inicial es corregir la hipotensión y las alteraciones hidroelectrolíticas:

1. Infundir a alto ritmo SSF (3-4 litros/24 h). Se debe vigilar los signos de sobrecarga y descender la infusión de los sueros según necesidades.
2. Cubrir el déficit de cortisol con administración de corticoides intravenosos durante 1-3 días. Se puede administrar Hidrocortisona (*Actocortina*®, amp. 100, 500 y 1000 mg) a dosis de 100 mg/6 h i.v. o Dexametasona (*Dalamon*®, *Fortecortin*®, amp. 4 mg) a dosis de 4 mg/12 h i.v. Ésta última es de preferencia por la vida media prolongada (12-24 hrs) y porque no interfiere con la medición de corticoesteroides en sangre u orina si se realiza un test con infusión de ACTH. No se precisa administrar mineralocorticoides de forma aguda, debido a que la administración de suero salino cumple la función de éstos en la retención de sodio.
3. Tras estabilizar al paciente se deben establecer las causas desencadenantes (buscar infecciones) y confirmar el diagnóstico, ACTH y prueba de estimulación corta con ACTH)
4. Disminuir los esteroides progresivamente durante 1-3 días: *Actocortina*® 50 mg/6 h IV el segundo día, pasando a dosis de mantenimiento de forma gradual en 4-5 días. Pasar a terapia oral, si los factores precipitantes o las complicaciones lo permiten, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Dosis inicial de mantenimiento: *Hidroaltesona*® 40 mg-20 mg-0 mg v.o. Disminuir hasta 20-15 mg/día.
5. Iniciar mineralocorticoides, Fludrocortisona (Astonin 0,5-2 mg/día v.o.) al retirar la infusión salina o cuando la dosis de *Hidroaltesona*® descienda por debajo de 100 mg/día.

**Sustitución durante cirugía, estrés o enfermedad.**

Todo paciente debe llevar consigo jeringas precargadas con 4 mg de Dexametasona para poder ser administradas de forma subcutánea o intramuscular si el paciente se encuentra ante una de las siguientes situaciones:

1. Lesión con pérdida de cantidades importantes de sangre



(más 250 cc).

2. Fractura, shock neurológico.
3. Náuseas y vómitos que no permiten retener la medicación oral.
4. Síntomas de insuficiencia renal aguda
5. Si el paciente se encuentra inconsciente.

El mayor riesgo del paciente con insuficiencia suprarrenal es la falta de una respuesta normal del cortisol ante el estrés; y en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, falta de una respuesta normal del sistema renina-angiotensina-aldosterona a la hipovolemia. Consecuentemente, los pacientes deben anticipar estas situaciones y modificar la terapia.

1. **Fiebre o estrés menor. “Regla de 3 x 3”:** Durante la enfermedad menor (como infección respiratoria) o intervenciones menores (como extracción dentaria), el propio paciente puede incrementar la dosis de corticoides dos o tres veces la habitual durante tres días sin consultar al facultativo. Si la enfermedad persistiera más allá del tercer día, el paciente debería consultar para variaciones de la pauta.
2. **Enfermedad moderada:** *Hidroaltesona*® 50 mg cada 12 hrs vía oral. Ajuste a dosis habitual tan pronto como se pueda.
3. **Enfermedad grave:** *Actocortina*® 100 mg/8 h i.v. Bajar hasta dosis de mantenimiento disminuyendo a la mitad cada día cuando el curso clínico lo permita.
4. **Procedimientos menores bajo anestesia local o estudios radiológicos:** no se necesita suplementación.
5. **Intervenciones quirúrgicas:** La secreción fisiológica de cortisol ante cirugía o inducción anestésica se sitúa entre 75-200 mg/día. En procedimientos menores alrededor de 50 mg/día. La dosis empleada va a depender del grado de estrés.
  - Estrés menor (anestesia local y menos de 1 hora de duración): *Actocortina*® 25-50 mg iv; luego pauta habitual.
  - Estrés moderado (cirugía vascular, prótesis articular...): Administrar dosis única de *Actocortina*® 100 mg i.v. inmediatamente antes del procedimiento. Luego pauta habitual.



- **Estrés mayor:** 1) *Actocortina*<sup>®</sup> 100 mg i.v. inmediatamente antes de inducción anestésica. 2) Durante las 24 hrs siguientes: *Actocortina*<sup>®</sup> 100 mg i.v cada 8 h. 3) Disminuir la dosis de corticoide después de las primeras 24 horas según el esquema: *Actocortina*<sup>®</sup> 100-0-100 i.v., el día siguiente a la cirugía → *Actocortina*<sup>®</sup> 50-50-50 i.v. los 2 ó 3 días siguientes → *Hidroaltersona*<sup>®</sup> 60 mg/día: 2-0-1-0 v.o. durante 2 ó 3 días → *Hidroaltersona*<sup>®</sup> 30 mg/día: 1-0-½-0 dosis de mantenimiento.

La HC presenta acción mineralcorticoidea con dosis > 100 mg/día, por lo que estos pacientes no presentan déficit mineralocorticoideo. La actividad mineralocorticoide puede producir efectos adversos como la retención hidrosalina y la hipopotasemia. En pacientes en los que no sean deseables estas complicaciones es preferible el uso de GC sin actividad mineralocorticoide como la metilprednisolona (metilprednisolona 4 mg equivale a hidrocortisona 20 mg).

### **Manejo de la insuficiencia suprarrenal en el embarazo.**

- Durante la gestación se suele continuar con la terapia sustitutiva habitual, aunque algunas pacientes con náuseas y vómitos importantes en el primer trimestre pueden requerir tratamiento con corticoides i.m a dosis ligeramente superiores, **Dexametasona 1 mg al día i.m.** También durante el tercer trimestre se puede requerir un aumento de los requerimientos.
- Durante el trabajo del parto se debe administrar ***Actocortina*<sup>®</sup> a dosis de 25 mg/6 hr i.v.** En el momento del expulsivo, sobre todo si es prolongado, se debe incrementar la dosis de ***Actocortina*<sup>®</sup> a 100 mg /6 hr i.v.**
- Después del parto, se puede volver a la terapia habitual en el plazo de tres días.

### **Bibliografía.**

1. Gardner DG et al. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8ª Ed. Mc Graw-Hill. 2007.
2. Lavin N et al. Manual of Endocrinology and Metabolism. 3ª Ed. Marban. 2003.
3. F. Villa et al. Guía de Terapia farmacológica. 11ª Ed. Adis. 2006.
4. Jameson JL et al. Harrison's Endocrinology. 1ª Ed. Mc Graw-Hill. 2006.
5. Reed Larsen P et al. Williams Textbook of Endocrinology. 10ª Ed. Elsevier. 2002.



## SÍNDROME DE CUSHING

*Martínez E, Álvarez F*

### 1. ETIOLOGIA.

- S. Cushing yatrógeno o exógeno: se debe a la administración de esteroides de forma crónica y es la causa de s. Cushing más frecuente en la práctica clínica. Su diagnóstico se realiza con la demostración de la ausencia de supresión del cortisol, ACTH y 17 hidroxicorticosteroides urinarios del paciente que acude con clínica compatible e historia de tratamiento con esteroides. En algunos laboratorios se realiza la determinación de corticoides sintéticos.

#### CAUSAS DEL S. CUSHING ENDÓGENO

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

### 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL S. DE CUSHING.

No existen signos patognomónicos del Sd. de Cushing, siendo los más frecuentes poco específicos, como la obesidad, HTA y las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonato. Se debe plantear la existencia de hipercortisolismo cuando estos síntomas aparecen o empeoran al mismo tiempo. El Sd. de Cushing está asociado a un aumento de la morbi-



mortalidad. Las manifestaciones clínicas más relevantes son: **Obesidad progresiva**, “cara de luna llena” y aparición de “giba de búfalo” por el depósito graso dorso-cervical. Atrofia cutánea. Fragilidad para formación de hematomas, estrías rojo-vinosas...etc. **Irregularidades menstruales**. **Virilización** (típico de carcinomas suprarrenales). **Debilidad de musculatura proximal**. **Pérdida ósea**. **Intolerancia a la glucosa y diabetes**. **Hipertensión y riesgo cardiovascular**. **Cambios neurofisiológicos y cognitivos**.

### **3. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL S. DE CUSHING.**

Pacientes en los que se debería descartar síndrome de Cushing: 1) Manifestaciones clínicas de síndrome de cushing (obesidad central, estrías cutáneas, adelgazamiento de la piel, mala cicatrización de heridas, hirsutismo...). 2) Enfermedades causadas o agravadas por el hipercortisolismo: diabetes mellitus, SOP, osteoporosis. 3) Estudio de incidentalomas suprarrenales.

- **Supresión nocturna con 1 mg de dexametasona (DXT).** Si suprime  $<1,8 \mu\text{g/dL}$  el cortisol plasmático ofrece una sensibilidad (S) del 90-95%, y una especificidad (E) del 87,5%. Se producen falsos negativos (FN) en: insuficiencia renal, hepática. Falsos positivos (FP) con inhibidores del Cit P450 (barbitúricos, fenitoína, carbamacepina, RFP, meprobamato, aminoglutetimida). También con estrógenos y embarazo.
- **Cortisoluria 24 h (CLU) elevada.** Cifras normales entre  $80-120 \mu\text{g}/24 \text{ hrs}$ . Cifras superiores a  $300 \mu\text{g}/24 \text{ hrs}$  son altamente sugestivas de SC. Pacientes con cifra de cortisol libre urinario x 3 sobre los valores máximos de referencia: podemos asegurar el síndrome de Cushing. Tasas entre  $120-300 \mu\text{g}/24 \text{ hrs}$  plantean dudas diagnósticas y se debe realizar diagnóstico diferencial con Pseudocushing. La S de esta prueba es de un 95% en los últimos estudios realizados.
- **Cortisol nocturno a las 23 y 24 horas:** si una sola determinación de cortisol plasmático es inferior a  $1,8 \mu\text{g/dL}$  se descarta





con S100%. Si  $>7,5 \mu\text{g/dL}$  en al menos 2 determinaciones se diagnostica de Cushing. Es de utilidad la realización de 2 ó 3 determinaciones en días distintos. Falsos positivos en la enfermedad aguda, estrés, infecciones.

- **Cortisol en saliva** (2,5 ml) a las 23 hrs. Se debe realizar en condiciones de reposo, sin ingesta de alimento ni realización de ejercicio físico en las 3 horas previas. Los niveles de cortisol en saliva varían a lo largo del día, con una concentración sobre  $5,6 \text{ mmol/L}$  de 8 a 9 am y sobre  $2,8 \text{ mmol/L}$  a las 23 horas. Los valores de referencia deben ser validados para cada laboratorio. S y E mayores del 90-95%. Los resultados pueden aparecer falsamente elevados en pacientes con Hiperplasia Adrenal Congénita, carcinoma suprarrenal o tratamiento con metopirona.
- **Prueba de supresión débil con DXT (0,5 mg/6 h x 2 d):** Extracción de cortisol basal (9 AM) y CLU previa. Día 1: Iniciar Dexametasona (*Fortecortin*<sup>®</sup> 1 mg) a dosis de 0.5 mg cada 6 horas (9-15-21-3 h). Día 2: Se inicia recogida orina 24 horas para CLU (a las 9 h). Se continúa con la administración de DXM 0.5 mg a las 9-15-21 y 3 h (total 8 dosis). Día 3: Se termina recogida orina (9 AM) y se extrae analítica para cortisol y ACTH a las 9 AM. Es la prueba de referencia para confirmar el S. de Cushing. Una respuesta normal es la disminución del CLU durante el segundo día hasta  $10 \text{ mcg/24 horas}$ . Un valor de cortisol  $<1.8 \mu\text{g/dl}$  descarta S. de Cushing con una S del 98% (mayores S y E con determinaciones de cortisol plasmático). Falsos positivos en caso de tto con anticomiciales o anticonceptivos. Falsos negativos en "mild" Cushing. La administración IV de DXT (1 mgr/h/ de las 11 a las 15 horas) está indicada si se sospecha malabsorción.



## 4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

### DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.

- **ACTH basal con IRMA <5 pg/mL (<10 con RIA).** Se deben tomar tres muestras en horario vespertino para descartar cushing pulsátiles. Se asume que la secreción de cortisol es ACTH-independiente si la concentración de ACTH es <5 pg/ml con un cortisol sérico >15 µg/dl. ACTH-dependiente si la concentración de ACTH plasmática es >15 pg/ml. Concentraciones de ACTH plasmática entre 5-15 pg/ml, sugiere ACTH-dependiente, en estos casos sería recomendable la realización de test de estimulación de CRH/ DDAVP.
- **Co-secreción ectópica** hasta en el 70% de uno o varios de los siguientes: calcitonina, gastrina, somatostatina, PP, VIP, HCG, glucagón, alfa subunidad, CRH, GHRH, CEA.
- **Prueba de supresión fuerte con DXT (2 mg/6 h x 2 d):** Utilidad para el diagnóstico diferencial del S. Cushing ACTH dependiente. Extracción de cortisol basal (9 AM) y CLU previa (basal). Iniciar Dexametasona (*Fortecortin® 1 mg*) a dosis de 2 mg cada 6 horas (9-15-21-3 h) durante 2 días con recogida de CLU x 2 días y cortisol y ACTH basal a las 8 hrs del día siguiente a última administración. La sospecha de Cushing central se sustenta si se obtiene una cifra de cortisol inferior a 6,9 mcg/dl y una reducción del CLU del 90%. Sensibilidad del 83% y una E de casi el 100%. Los pacientes con macroadenomas tienden a suprimir menos que aquellos con microadenomas.
- **Estimulación con CRH:** De utilidad para distinguir entre secreción de ACTH central y ectópica. Se realiza entre las 8-9 h, en ayunas con extracción de ACTH y cortisol basal a los -15 y 0 minutos y administración de CRH (una ampolla de 100 µg en bolo i.v) y posterior medición de ACTH y cortisol en los tiempos 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Si cortisol plasmático aumenta >20% del basal se procede al diagnóstico de Cushing central con S del 91% y E del 95%.



- **Estimulación con desmopresina (DDAVP):** Análogo de los receptores V2 y V3. Se realiza entre las 8-9 h, en ayunas. Extracción basal a los -15 y 0 minutos de ACTH y cortisol basal. Inyección de 10 µg *Minurin*® (2.5 ampollas) IV en bolo y extracciones a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min, para ACTH y cortisol. En los resultados se puede calcular el incremento porcentual, incremento absoluto y el pico máximo, teniendo más utilidad los dos últimos. Un incremento absoluto de ACTH > 54.5 pg/mL confirma Enfermedad de Cushing (E100%), con una sensibilidad del 50%. Si se utiliza el pico máximo de cortisol y se alcanzan valores > 31 µg/dl, también se confirma el diagnóstico con una sensibilidad del 85%.
- **Estimulación con CRH (100 µg) + DDAVP (10 µg):** El test combinado se realiza administrando CRH en dosis de 100 µg en bolo i.v junto con DDAVP en dosis de 10 µg i.v a pasar de forma lenta (15 segundos, con medición posterior de ACTH y cortisol sérico. Usando el incremento del 33% en los valores séricos de cortisol respecto al basal y el incremento del ACTH plasmático del 330% o mayor, este test parece eliminar los FN de los test aislados de CRH y Vasopresina. Existen casos de FP en tumores ectópicos secretores de ACTH.
- **Test de estimulación con metopirona:** La metopirona bloquea la conversión de 11-Deoxicortisol a cortisol, originando un descenso en las concentraciones séricas de cortisol y un estímulo de ACTH de forma secundaria. El test se basa en la administración de Metopirona 750 mg cada 4 horas, durante un día completo, y medición posterior de la excreción urinaria de los 17-hidroxiesteroides. Un incremento del 70% es indicativo de adenoma hipofisario, con una sensibilidad del 71%. Existen FP en tumores secretores de ACTH, fundamentalmente los carcinoides bronquiales.

## IMAGEN Y LOCALIZACIÓN.

Estudio del síndrome de Cushing ACTH-independiente:

- **TAC multicorte de las glándulas adrenales.** La presencia



de necrosis, hemorragia y calcificaciones; así como tamaño superior a 6 cm de un nódulo adrenal orientan a malignidad.

- **RMN de las suprarrenales** aporta más información sobre la naturaleza benigna o maligna de la lesión.
- Otras pruebas diagnósticas como la **Gammagrafía con Yodo-colesterol, MIBG** no se recomiendan.

#### Estudio del síndrome de Cushing ACTH-dependiente:

- **RMN craneal.** Cuando por test dinámicos se sugiere la existencia de un SC de origen hipofisario, la siguiente prueba a realizar es una RMN selar para visualización de lesiones en hipófisis. Sensibilidad de 65-75% para microadenomas. Se pueden encontrar 5-20% de incidentalomas en población general. La **RMN dinámica con gadolinio**, puede aumentar la sensibilidad.
- **TAC multicorte y RMN.** De elección para detectar masas abdominales y torácicas.
- **Gammagrafía con Octreótido y Tomografía con emisión de positrones (PET).** No aportan muchos datos.
- **Cateterización de senos petrosos inferiores.** Sus indicaciones son: 1) Resultados confusos de las pruebas dinámicas en pacientes con SC ACTH-dependiente. 2) Ante incongruencias entre test dinámicos y pruebas de imagen. Debe realizarse siempre en situación de actividad tumoral confirmada. El estímulo elegido es CRH, aunque se puede dar estímulo combinado con DDAVP. Se extraen muestras simultáneas de ACTH basal (-5 y 0 minutos) y posteriormente a la administración del estímulo en los tiempos 3, 5, 10, 15 minutos, en ambos senos petrosos y vía periférica. Un gradiente petroso (se calcula con el seno que contenga mayor concentración de ACTH) / periférico basal  $>2$  o post-estímulo  $>3$  es diagnóstico de EC con 100% de especificidad y un 96% de sensibilidad. Existe un 4% de FN debido generalmente a técnica incorrecta o drenaje anómalo. También pueden existir FP como el tratamiento con Panfungol o tumor del Clivus (tumor óseo secretor de ACTH). Prueba controvertida para localización



de microadenoma, aunque un gradiente interpretroso  $>1,4$  suele indicar la localización de microadenoma.

## 5. DIAGNÓSTICO CUSHING-PSEUDOCUSHING.

Esta situación se debe valorar en alcohólicos, depresivos mayores y en algunos casos, bulimia nerviosa.

- **Test combinado de CRH y supresión con DXT:** Consiste en la realización de un test de CRH 2 horas después de administrar 2 mg de DXT/día (0.5 mg/6 h) durante 2 días, para diferenciar la situación del pseudocushing del SC. Se determina cortisol y ACTH cada 15 min durante 1 hora. Los pacientes con hipercortisolismo autónomo muestran una cifra de cortisol 15 minutos después de la administración de CRH superior a 1,4 mcg/dl. Sensibilidad y especificidad cercana al 100%
- **Test de loperamida:** Se administran 16 mg (*Fortasec® comp. 2 mg*) a las 8:00 con determinación de cortisol plasmático a las 3,5 horas. No suprime el Cushing ni los normales por debajo de 5  $\mu$ gr/dl, mientras que sí lo hacen los pseudocushing. Aporta una S del 100% y una E del 93%.
- **Test de la Desmopresina.** La desmopresina (10  $\mu$ g iv) produce aumento de la secreción de ACTH y cortisol en pacientes con SC, produciendo sólo aumentos aislados de cortisol (no de ACTH) en pacientes con pseudocushing y en sujetos sanos. Se trata de un SC cuando el aumento de ACTH excede el 50% de la concentración basal o es mayor a 27 pg/ml (6 pmol/L).
- **Hipoglucemia insulínica.** Los sujetos con pseudocushing tienen una respuesta adecuada a la hipoglucemia secundaria a la administración de insulina (0,3 U/kg), aumento del cortisol, que sólo se produce en un 18% de los pacientes con SC.
- **Alcoholismo:** tras suprimir alcohol, el cortisol a las 0:00h es indetectable a los 5 días.



## 6. TRATAMIENTO DEL S. DE CUSHING.

---

### TRATAMIENTO SEGÚN ETIOLOGÍA.

#### Tratamiento del Cushing hipofisario.

1. **Cirugía transesfenoidal.** Tratamiento de elección. En presencia de una imagen patológica (mayor de 6 mm) en la RMN hipofisaria, en pacientes con alta sospecha clínica y test concordantes con enfermedad hipofisaria, se indica cirugía transesfenoidal. Administración durante la cirugía de dosis de estrés de glucocorticoides: 100 mg hidrocortisona IV cada 6-8 horas con descenso paulatino (20-30%/día) y alta en tratamiento sustitutivo con dosis habituales sustitutivas y evaluación ambulatoria posterior.
2. Otros tratamientos: A) **Radioterapia.** Para pacientes cuya fertilidad es una preocupación importante, en aquellos en los que no se visualiza tumor o en los no curados tras cirugía. También se puede considerar un tratamiento de elección en niños menores de 18 años. Reduce la incidencia de S. de Nelson en aquellos pacientes con adrenalectomía. El máximo beneficio se observa a los 3-12 meses y durante este tiempo, la hipercortisolemia deberá ser controlada por diversos agentes inhibidores de enzimas adrenales. B) **Quimioterapia.** Está indicada para tumores grandes, infiltrantes que pueden llegar a metastatizar al SNC u otros órganos (0,1-0,2% de incidencia de carcinomas). C) **Adrenalectomía.** Fracasos de tratamientos anteriores.

Tratamiento del Cushing suprarrenal. 1) *Adenomas.* El tratamiento dependerá de la causa primaria que origine la afectación suprarrenal. Generalmente, el manejo indicado es la extracción de la glándula suprarrenal de forma unilateral. 2) *Hiperplasia mico o macronodular ACTH-independiente.* Generalmente requiere la adrenalectomía bilateral.

Tratamiento de los síndromes de secreción ectópica de ACTH. Se debe de realizar resección en aquellos casos en los que se objetive tumor y sea resecable (incluso en aquellos



con metástasis únicas resecables). En los casos en los que no se pueda realizar cirugía o no sea curativa, se deben dar inhibidores enzimáticos. En algunos casos se puede realizar la adrenalectomía bilateral.

### INHIBIDORES DE LA ESTEROIDOGÉNESIS.

- **Ketoconazol** (*Panfungol*<sup>®</sup> o *Fungarest*<sup>®</sup> comp. 200 mg): La dosis de inicio es 200 mg al día, para aumentar rápidamente a dosis de hasta 300-400 mg dos/tres veces al día durante 0.5-8 meses. Si Ketoconazol no consigue una inhibición total a una dosis de 1200 mg/día, dosis superiores no suelen aportar beneficios, siendo adecuado el añadir otro fármaco inhibidor de la síntesis de colesterol. Normaliza CLU en 81% de los Cushing a dosis plenas. Es el tratamiento médico de elección. Los efectos adversos incluyen cefalea, náuseas, vómitos, ginecomastia, disminución de la libido e impotencia. Teratógeno.
- **Metirapona** (*Metopirone*<sup>®</sup>): Inicio de la dosis a 250 mg tres veces al día para ir incrementando hasta 500-750 mg cada 8hrs. Normaliza CLU en 83% de los Cushing. Efectos adversos: hirsutismo, HTA, hipoadrenalismo transitorio.
- **Aminoglutetimida** (*Orimeten*<sup>®</sup> comp. 250 mg): Se utiliza a dosis de 250 mg tres veces al día. Control en el 42% de los casos. Mejor usado en combinación. Sus efectos secundarios son somnolencia y aparición de un rash pruriginoso; a parte de otros efectos como cefalea, bocio, hipotiroidismo, colestasis.

### OTROS TRATAMIENTOS.

- **Adrenalectomía médica: Mitotane** (*Lysodren*<sup>®</sup> comp. 500 mg): empezar a dosis de 0,5 g al acostarse, añadiendo dosis de 0,5 g a la hora de las comidas de forma semanal, hasta alcanzar la dosis definitiva de 2-3 g/día, repartida en 2-3 tomas, dando la mitad de la dosis a la hora de acostarse para reducir las náuseas. Esta pauta debería alcanzar dosis eficaz en unos 3 a 5 meses, después de una dosis acumulativa de 360 g. A partir de entonces se debe mantener a dosis de



1-2 g/día, manteniéndose unos 6 a 9 meses. Si el paciente no puede mantener concentraciones de 1 g/día se debe realizar adrenalectomía quirúrgica. Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, vómitos y anorexia, aunque también rash, diarrea, ataxia, ginecomastia, artralgias y leucopenia. La concentración de seguridad de mitotane en plasma es 14-20 mcg/día. Se debe realizar tratamiento sustitutivo tan pronto como los niveles de cortisol comiencen a bajar.

- **Adrenalectomía quirúrgica.** La extirpación total adrenal bilateral es el tratamiento definitivo para pacientes que requieren un rápido control del hipercortisolismo, o para los que han fallado otras terapias.
- **Síndrome de Nelson:** Como consecuencia a un feed-back negativo, en pacientes sin irradiación hipofisaria, se puede producir un aumento de ACTH y de otros péptidos derivados del POMC, con un aumento secundario de hipófisis anterior, asociado a una progresiva hiperpigmentación, causada por un aumento en los niveles de ACTH. Esta situación se denomina Síndrome de Nelson, y aparece varios meses e incluso años (media de 3 años) después de una adrenalectomía bilateral. Para el tratamiento del síndrome de Nelson se puede utilizar: cirugía transesfenoidal, irradiación, cirugía estereotáxica con gamma knife o radiocirugía con aceleración lineal de protones. La terapéutica farmacológica obtiene peores resultados: Valproato sódico (*Depakine*<sup>®</sup> comp. 200 ó 500 mg): dosis de 600 mg/d, responden algunos. Octreótido: disminuye niveles de ACTH y mejora las alteraciones visuales aunque no disminuye la masa tumoral.

### Bibliografía.

1. James W. Findling and Hershel Raff. Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. J. Clinical Endocrinology. 2006.
2. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A consensus Statement. J. Clinical Endocrinology 88 (12). 2003.
3. Newell-Price J et al. The Diagnosis and Diferencial Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing States. Endocrine Reviews 19(5). 1998.





4. Papanicolaou DA et al. Nighttime Salivary Cortisol: A Useful Test for the diagnosis of Cushing's Syndrome. *J. Clinical Endocrinology* 87(10). 2003.
5. Salvador J. Controversias en el Diagnóstico del Síndrome de Cushing. Documento consenso de SEEN. 2006.
6. Lavin N et al. *Endocrinología y Metabolismo*. 3ª edición. Marban. 2003.
7. Gardner DG et al. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8ª Ed. Mc Graw-Hill. 2007.
8. Reed Larsen P et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10ª Ed. Elsevier. 2002.



## HIPERALDOSTERONISMOS

*Sanchón R, Álvarez F*

### 1. GENERALIDADES.

- El hiperaldosteronismo constituye un 5-15% de los pacientes hipertensos.
- El hiperaldosteronismo primario se debe sospechar en pacientes con hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica, aunque más del 50% de los pacientes presentan normokalemia

### 2. CLASIFICACIÓN.

#### **HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (ALDO ↑, ARP ↓).**

- Aldosteronoma (sd. de Conn): causa más frecuente (65%).
- Hiperplasia bilateral (o más raramente unilateral) macro o micronodular (30%): También llamada hiperaldosteronismo idiopático. Presentan menor HTA, hipopotasemia, niveles de aldosterona y mayor edad.
- Hiperaldosteronismo familiar tipo I: Conocido como remediable con glucocorticoides. HAD. La síntesis de aldosterona está regulada por la ACTH.
- Hiperaldosteronismo familiar tipo II: Aparece hiperplasia suprarrenal bilateral con tendencia a la formación de adenomas.
- Carcinoma suprarrenal: Muy raro. Gran tamaño (>6 cm) al diagnóstico.

#### **HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO (ALDO ↑, ARP ↑):**

- HTA hiperreninémica (HTA vascularrenal, tumor productor de renina, HTA maligna).
- Sin hipertensión o con hipotensión arterial:
  - Edemas (cirrosis, síndrome nefrótico, ICC, ...)
  - Síndrome de Bartter.
  - Síndrome de Gitelman.
  - Nefropatía pierde sal.



### **OTROS (ALDO ↓, ARP ↓).**

- Síndrome de Liddle.
- Tumores productores de DOCA.
- Déficit de 11 y 17 hidroxilasa.
- Déficit de 11-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, ingesta de regaliz y carbenoxolona).
- Síndrome de Cushing.
- Síndrome de resistencia primaria a cortisol.

## **3. DIAGNÓSTICO.**

---

### **INDICACIONES DEL SCREENING.**

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

### **DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO.**

- Hipopotasemia: Inicialmente han de suspenderse los diuréticos durante 3 semanas, replecionar de potasio (ver más abajo) y realizar una dieta normosódica antes de obtener una segunda determinación de potasio plasmático valorable.
- Evaluación del eje renina-angiotensina-aldosterona: Suspender tratamiento antiHTA previo antes de las determinaciones hormonales: diuréticos al menos 3 semanas antes, IECAs 2-4 semanas, espironolactona 6 semanas, betabloqueantes 1 semana; los antagonistas del calcio se pueden mantener hasta unas horas antes. Replecionar al paciente de sodio (una dieta hiposódica aumenta los niveles de aldosterona) y potasio (dieta sin restricción de sal +



suplemento de NaCl 1 g/d durante 4 días, y ClK 50 meq/d), antes de la evaluación.

- Si se precisan antihipertensivos usar doxazosina (*Cardurán Neo*<sup>®</sup>) o prazosín (*Miniprés*<sup>®</sup>) pudiéndose asociar antagonistas del calcio (*Norvas*<sup>®</sup>, *Adalat*<sup>®</sup>, *Artedil*<sup>®</sup>, *Lercadip*<sup>®</sup>,...). Los únicos antihipertensivos que interfieren directamente con la medición del cociente ALD/ARP son los IECAs, ARA II (aunque si la ARP está suprimida es altamente sospechoso de hiperaldosteronismo) y la espironolactona.
- Las determinaciones deben obtenerse por la mañana, tras haber permanecido el paciente en la cama: Aldosterona > 25 ng/dl o ratio aldosterona plasmática (ng/dl) / ARP (ng/ml/h) > 30, siempre que la aldosterona se encuentre elevada (una renina suprimida puede aumentar el ratio aún con cifras de aldosterona levemente aumentadas), se consideran anormales. Los pacientes con HTA esencial presentan ALD/ARP entre 4-10. El cociente aldo / ARP > 50 es diagnóstico.
- Infusión de suero salino fisiológico 2 litros durante 2-4 horas, preferiblemente entre las 8:00 y el mediodía. Se obtiene aldosterona y cortisol antes y después de la infusión. La aldosterona plasmática > 10 ng/dL es diagnóstica (personas sanas aldosterona plasmática < 6 ng/dL). El ratio aldo/cortisol > 3 es típico del aldosteronoma.
- Test de supresión con cloruro sódico: Se administra una dieta rica en sodio durante 3 días (10-12 g/d NaCl), recogiendo la orina de 24 horas en el 3<sup>er</sup> día para determinar creatinuria (que verifique la correcta recogida de orina), natriuria, kaliuria y aldosteronuria. La natriuria será > 200 mEq (lo que asegura la ingesta adecuada de sal previa), kaliuria > 30 mEq y aldosterona > 14 mcg/24 h en pacientes con hiperaldosteronismo primario. Siempre administrar suplementos de potasio al realizar el test, por la posibilidad de hipopotasemia severa.
- Otros test:
  - Test de captopril (sensib. 90%, especific. 50-80%): equivalente a la infusión de salino en pacientes con riesgo de



sobrecarga de volumen. Se mide la aldosterona dos horas tras 25 mg de captopril. En sujetos sanos la aldosterona se suprime por debajo de 15 ng/dL. Un cociente ALD/ARP > 25 se considera patológico y diagnóstico de hiperaldosteronismo primario (similar a la sobrecarga salina).

- Test de fludrocortisona: equivalente a la infusión de suero salino. Se realiza midiendo la aldosterona en sangre y orina de 24 horas tras 0.1-0.2 mg/6 h durante 4-5 días de fludrocortisona. Se considera positivo cuando la aldosterona no suprime por debajo de 8ng/dl en sangre o 12mcg/d en orina.
- Test de furosemida: utilidad para demostrar la supresión de la ARP y examinar el cociente aldo/ARP. Se realiza tras repleción de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> hasta 120 mgr de furosemida en dosis divididas cada hora. Es patológica la supresión por debajo de 2 ng/ml/h de la ARP tras el test.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Test de ortostatismo: se determinan aldo y ARP por la mañana, en decúbito, tras haber permanecido toda la noche en la cama y después de 2-4 horas de ortostatismo: el 90% de los pacientes con adenoma disminuyen o no aumentan sus concentraciones de aldosterona tras el ortostatismo (el hiperaldo remediable con GC y algunos casos de hiperplasia uni o bilateral también se comportan así), mientras que en el hiperaldo idiopático aumenta la concentración de aldosterona. Hay que medir a la vez cortisol plasmático ya que un aumento del mismo indica descarga de ACTH, lo que invalida el test.
- Determinación de 18-hidroxycortisol y estudio genético para el diagnóstico de hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides. También se puede realizar una prueba de supresión con dexametasona (0.5/6 h/2 d) aunque no es tan fiable como las pruebas anteriores.
- Pruebas de localización (siempre tras diagnóstico bioquímico):
  - TC abdominal: de elección inicialmente. Superior a RM y al test de ortostatismo.



- Cateterismo de venas suprarrenales: En caso de duda diagnóstica con otras pruebas. Es el mejor (95% eficacia) pero es invasivo (riesgo de trombosis venosa, hemorragia suprarrenal o insuficiencia suprarrenal). Se determina aldosterona y cortisol en vena cava inferior y ambas suprarrenales. El gradiente de cortisol vena suprarrenal/cava inferior  $> 5:1$  confirma la correcta cateterización. Si existe lateralización (cociente aldosterona/cortisol entre cada suprarrenal  $> 4:1$ ) se identifica el lugar del adenoma. Se puede administrar ACTH antes de la realización del cateterismo. Falsos positivos en estenosis de arterias renales (descartar antes).
- Gammagrafía: con yodocolesterol marcado o  $^{131}$  yodometil-19-norcolesterol siempre tras supresión con dexametasona  $0'5$  mgr/6 h durante 7 días y protegiendo el tiroides con yodo oral (solución de lugol  $-5$ mg de yodo elemento/gota, diluido en agua-, 2-6 gotas/8 h). Identifica hasta el 80% de los adenomas aunque escasa utilidad si  $< 1$  cm.

#### 4. TRATAMIENTO.

---

- Aldosteronoma e hiperplasia unilateral: de elección la cirugía mediante laparoscopia. Curación entre 35-50% (se define curación como una TA  $< 140/90$  mmHg 6-12 meses después de la cirugía). Si se rechaza cirugía o de rescate o como preparación quirúrgica usar:
  - Espironolactona (*Aldactone*<sup>®</sup> comp. 25 y 100 mg) entre 25-400 mg/d (iniciar con 12.5-50 mg/12 h). De elección. Efectos adversos (EA): alteraciones gastrointestinales, ginecomastia, impotencia.
  - Otros ahorradores de potasio como triamtereno (*Salidur*<sup>®</sup> -triamtereno 25 mg/furosemida 77.6 mg-), 1 comp./24-48 horas y amiloride (*Modamide*<sup>®</sup>, *Ameride*<sup>®</sup> -amiloride 5 mg/hidroclorotiazida 50 mg-), 5 mg/12 horas.

La respuesta de la TA al tratamiento farmacológico, edad, antecedentes familiares de HTA esencial, duración de la



hipertensión y existencia de alteración en la función renal previa a la cirugía, son factores pronósticos de eficacia de la cirugía.

- Hiperplasia bilateral: El tratamiento farmacológico con espironolactona es de elección (dosis descritas). Si presentara EA importantes, se administraría amiloride o triamtereno. Si no se controla la PA, asociar IECAs o antagonistas del calcio como nifedipino (*Adalat Oros*<sup>®</sup>, 30-90 mg/d). Existen estudios que demuestran la eficacia de la eplerrenona (*Elecor*<sup>®</sup>, *Inspira*<sup>®</sup> comp. 25 y 50 mg, dosis 50-100 mg/día), que actúa como un antagonista selectivo del receptor de la aldosterona, con una escasa afinidad por el receptor de andrógenos y progestágenos (menos ginecomastia y disfunción eréctil).
- Aldosteronismo remediable con GC: en niños hidrocortisona (*Hidroaltesona*<sup>®</sup>), 10-12 mg/m<sup>2</sup>/d; en adultos dexametasona (*Fortecortin*<sup>®</sup> comp 1 mg), 2 mg/d. Si aparecen EA con el tratamiento crónico se pueden utilizar ahorradores de potasio. Consejo genético.

### Bibliografía.

1. AACE Hypertension Guidelines, Endocr Pract. 2006;12 (No. 2).
2. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. McGraw-Hill, 2007.
3. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Tratado de Endocrinología. Décima Edición. Elsevier España, 2006.
4. Mulatero P, Milan A, Fallo F et al. Comparison of Confirmatory Tests for the Diagnosis of Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2618-2623.



## FEOCROMOCITOMA

*Sanchón R, Álvarez F*

### 1. GENERALIDADES.

- Entre 0,1-1% de los pacientes con HTA tienen feocromocitoma.
- Tumor del 10%: bilateral, maligno, extradrenal. El 95% son intraabdominales (85% intraadrenales). Los tumores únicos suelen ser del lado derecho. Los feocromocitomas extraadrenales se denominan paragangliomas (dentro de estos, los carotídeos se llaman quemodectomas y los yugulares, glomus) y son secretores un 30-60% (los de la base del craneo sólo un 3-5%).
- La mayoría secretan adrenalina (A) y noradrenalina (NA). Es típica la secreción exclusiva de NA en los extraadrenales, de A en las formas asociadas a MEN y de Dopamina en los malignos.
- Formas familiares (son el 20%): Herencia autosómica dominante. Existen formas:
  - Familiar aislada: existe mutación en el gen **vHL** o en el gen que codifica las subunidades B y D de la succinato deshidrogenasa (SDH).
  - MEN 2A (CMT 100% e HPP 30%) y 2B (CMT 100% y neuromas en mucosas): mutación en protooncogen **RET**. En el 50% de los casos aparece feocromocitoma.
  - Von Hippel-Lindau tipo 2: implicado el gen **vHL**. 10-20% desarrollan feocromocitoma. En estos casos la sintomatología es menor, y sólo 1/3 son hipertensos. Asocian hemangioblastomas y/o carcinomas de células renales.
  - Paraganglioma familiar: 20% desarrollan feocromocitoma. Mutaciones en los genes de la **SDH**.
  - Neurofibromatosis tipo 1 (de Von Recklinghausen): mutación en el gen **NF1**. Existe feocromocitoma en el 0.1-5.7% (en el 20-50% de los hipertensos). Asocian gliomas ópticos, neurofibromas cutáneos, schwannomas en





nervios craneales y vertebrales, anomalías esqueléticas, hamartomas hipotalámicos y en iris, leucemia mielóide crónica, manchas café con leche, etc.

- Otros síndromes genéticos asociados a feocromocitoma:
  - Triada de Carney (diferente del complejo de Carney): mujeres menores de 40 años con paragangliomas multicéntricos, leiomiomas gástricos, condromas pulmonares.
  - Síndrome de Beckwith-Wiedemann: feocromocitoma que puede ser bilateral, hipoglucemia neonatal, onfalocele, hernia umbilical, macroglosia, gigantismo. Predisposición al desarrollo de tumores malignos.
- Ante un paciente con aparente feocromocitoma esporádico, se debería realizar estudio genético en:
  - Paciente diagnosticado < 30 años.
  - Tumor bilateral o extraadrenal.
  - Paragangliomas múltiples.
- Clínica: HTA mantenida y crisis (30%), HTA sin crisis (30%), sólo crisis (30%), silentes (10%). La triada sudoración, cefalea y taquicardia es sugestiva de feocromocitoma. Además puede haber intolerancia hidrocárbica, elevación del hematocrito, leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, fiebre, poliuria, rabdomiolisis, HVI, IC, arritmias, bloqueos de rama, EAP no cardiogénico, hiperamilasemia sin aumento de lipasa, etc.
- Clínica atípica: sobre todo si cosecreción de otros péptidos: hipercalcemia, s. Cushing, etc. Localización vesical: crisis con micción y hematuria en 50%. Los tumores que segregan sólo adrenalina, pueden cursar con hipotensión ortostática.
- La expresión de inhibina/activina subunidad beta-B en inmunohistoquímica orienta hacia feocromocitoma benigno.



## 2. DIAGNÓSTICO.

---

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Menopausia, tirotoxicosis, hiperaldosteronismo, hipoglucemia, carcinoide, preeclampsia, crisis ansiedad, psicosis, HSA, estenosis de arteria renal, eritromelalgia, neuroblastoma, mastocitosis, tabes, epilepsia autonómica, etc.

### INDICACIONES DEL SCREENING.

- Crisis típicas, niños con HTA, HTA refractaria o con labilidad prominente, asociación de diabetes o hipermetabolismo a HTA, incidentaloma suprarrenal, crisis HTA o shock durante cirugía, anestesia o parto, miocardiopatía dilatada idiopática.
- Cromogranina A: Su concentración no está influida por fármacos. Elevada en el 80% de los pacientes. S: 86% E: 74%.
- Diagnóstico: Catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h. la recogida de orina de 24 horas se hará preferiblemente con el paciente sin medicación (evitar metildopa, levodopa, IMAO, betabloqueantes y simpaticomiméticos al menos 2 semanas antes, ya que pueden producir falsos positivos) y sin exposición reciente a contrastes. La muestra será acidificada y refrigerada tras su recolección. Incluir determinación de creatinina en orina para comprobar recogida correcta.
- Si se precisan antihipertensivos, emplear antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos.
- En algunos centros se ha usado clásicamente la determinación de ácido vanilmandélico en orina de 24 h aunque no mejora la sensibilidad ni especificidad.
- Las catecolaminas en plasma normales en un paciente con crisis HTA descarta feocromocitoma, pero no lo excluye si se encuentra asintomático.
- Metanefrinas en plasma: útil en formas hereditarias (S: 97%; E: 96%), disminuyendo la especificidad en las formas esporádicas. El paciente no ha de haber tomado paracetamol los 3-5 días previos.
- La determinación de Dopamina en orina no es sensible.



En pacientes con feocromocitoma diagnosticado, una secreción urinaria normal es predictiva de benignidad, mientras que la elevación puede ocurrir en tumores tanto benignos como malignos.

DIAGNÓSTICO HORMONAL		
Método	Sens. y espec.	Punto corte
Catecolaminas orina 24 h.	(S 100%, E 98%)	Adrenalina >20-24 ug/d. Noradrenalina >80-100 ug/d. Totales >120 ug/d. Dopamina >480 ug/d.
Metanefrinas orina 24 h.	(S 91%, E 100%)	Metanefrinas >400 ug/d. Normetanefrina >900 ug/d.
A. vanilmandélico orina 24 h.	(S 63%)	AVL >7 mg/d.
Catecolaminas/ metanefrinas orina 3-6 h tras crisis.	Mayor sensibilidad y especificidad.	Ajustar para los controles de cada laboratorio.
Catecolaminas plasmáticas en crisis.	En casos dudosos, también mejora S y E.	>2 ng/mL, dudoso 0,5-2 ng/mL.



**Factores que pueden ocasionar resultados anómalos en la determinación de catecolaminas/metanefrinas en orina (por HPLC)**

	<b>Fármacos</b>	<b>Comida</b>	<b>Estado</b>
<b>Falsos positivos Catecolaminas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfetaminas</li> <li>• Broncodilatadores</li> <li>• Cocaína</li> <li>• Anticongestionantes</li> <li>• Isoproterenol</li> <li>• Labetalol</li> <li>• Nitroglicerina</li> <li>• Fenoxibenzamina</li> <li>• ADTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bananas</li> <li>• Cafeína</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosis lateral amiotrófica</li> <li>• Lesiones cerebrales</li> <li>• Carcinóide</li> <li>• Eclampsia</li> <li>• Ejercicio</li> <li>• Hipoglucemia</li> <li>• Intoxicación por plomo</li> <li>• IAM</li> <li>• Dolor</li> <li>• Psicosis</li> <li>• Porfiria aguda</li> <li>• Apnea del sueño</li> </ul>
<b>Falsos negativos Catecolaminas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenfluramina</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal</li> </ul>
<b>Falsos positivos metanefrinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMAO</li> </ul>	-	-
<b>Falsos negativos metanefrinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrastes</li> </ul>	-	-
<b>Picos confusos en la cromatografía HPLC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metildopa</li> <li>• Paracetamol</li> <li>• Captopril</li> <li>• Cimetidina</li> <li>• Codeína</li> <li>• Buspirona</li> <li>• Levodopa</li> <li>• Labetalol</li> <li>• Metoclopramida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Café</li> <li>• Pimienta</li> </ul>	-

De: Tierney LM Jr., McPhee SJ, Papadakis MA (editores). Current Medical Diagnosis & Treatment 2006. McGraw Hill, 2006.

**TESTS DINÁMICOS.**

- Provocación con glucagón: tras 1 mg IV, respuesta entre los 2 y 6 minutos. Se determinan catecolaminas en plasma que deben aumentar 3 veces el nivel basal o alcanzar >2000 pg/mL. Indicado si clínica sugestiva con catecolaminas normales. Muy específica, poco sensible.



- Test de supresión con clonidina: 0,3 mg v.o. tras 12 horas de suspensión de fármacos antihipertensivos. Se determinan catecolaminas totales en plasma, antes y 3 h después de la clonidina. Si suprime (catecolaminas < 500 pg/mL o supresión >50-70% respecto a la basal) descarta feocromocitoma. Indicado cuando la clínica es sugestiva y las catecolaminas se encuentran elevadas pero no son concluyentes. Muy sensible, poco específica. Puede producir hipotensión severa.
- Estos test son potencialmente peligrosos y raramente están indicados.
- Test adrenolítico: una disminución de la T.A. >35/25 mmHg después de 2 minutos de un bolo IV de Fentolamina (0.5 mg inicialmente y después si hay respuesta 5 mg más) cuyo efecto persiste 10-15 minutos, durante una crisis, nunca es diagnóstica, pero lo apoya.

### TÉCNICAS DE IMAGEN PARA LOCALIZACIÓN.

- TAC abdominal: evitar contraste, que puede ocasionar una crisis hipertensiva (los contrastes no iónicos tienen menos riesgo). S90-95%, E70%. Una masa con densidad <10 UH raramente es feocromocitoma. Menos sensible en tumores pequeños, extraadrenales, hiperplasia medular y recidiva en lecho quirúrgico.
- RM abdominal con/sin gadolinio: señal hiperintensa en T2. S>95%, E70%. De elección en niños y embarazadas. Util en tumores vesicales, intra/yuxtacardiacos o yuxtavasculares y en invasión vascular así como en algunas MTX óseas. Se prefiere para diagnosticar paragangliomas, sobre todo los de fuera del abdomen.
- MIBG- $I^{131}$  ó  $I^{123}$ : lectura a las 48-72 h con  $I^{131}$  y 24-48 h con  $I^{123}$ . Especialmente útil en metástasis, extradrenales, recidivas. Con  $I^{131}$ : S77-90%, E >95%. Con  $I^{123}$ : S83-100%, E>95%. Bloquear la captación de yodo por el tiroides desde 7 días antes de administrar el isótopo (5 gotas de yoduro potásico, 3 veces/día) y durante 4 días después (5 gotas/día) si se usó  $I^{123}$  y 7 días después con  $I^{132}$ .



<p>Falsos positivos de la MIBG</p>	<p>Captación fisiológica: Suprarrenal asimétrica (16% de los sujetos normales a las 48 h del I<sup>132</sup> y 32-75% a las 24 h del I<sup>123</sup>). Salival. Cardíaca. Hígado y bazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Excreción urinaria (captación vesical) y fecal (intracolónica) del isótopo.</li> <li>• Carcinoma suprarrenal e infecciones (actinomicosis).</li> <li>• CMT, carcinoide, neuroblastoma.</li> </ul>
<p>Falsos negativos de la MIBG</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocaína, ADTs, labetalol (2-6 semanas), mirtazapina, bupropion, reserpina (2 semanas), anfetaminas, descongestionantes nasales u orales (2 semanas), fenotiazinas, haloperidol, tiotixeno (2 semanas).</li> </ul>

- <sup>18</sup>F-DG PET: menos específico que la MIBG. No precisa protección tiroidea y se lee inmediatamente. El PET con <sup>18</sup>F-Dopamina es mejor que la MIBG en paraganglioma y feocromocitoma metastático y ha demostrado ser más sensible en tumor suprarrenal de VHL. También podrían ser útiles las PET con <sup>18</sup>F-Dihidroxifenilalalina, <sup>11</sup>C-Hidroxiefedrina y <sup>11</sup>C-Adrenalina. En general, el PET se realiza después de TAC/RMN y MIBG, si no se han obtenido resultados concluyentes.
- Octreoscan (<sup>111</sup>In-Octreótide): el 70% de los feocromocitomas tienen receptores de somatostatina. Sólo S25% en feocromocitoma y paraganglioma yuxtarenal (por alta captación y excreción renal del isótopo). Sin embargo, detecta el 87% de las MTX (útil si no se detectan MTX con MIBG) y es sensible en paragangliomas de cabeza y cuello. Existe captación fisiológica en tiroides, hipófisis, salivales, biliar, intestino, bazo, hígado y mama, y en infecciones.
- Ecografía: la eco transabdominal en sujetos delgados visualiza el 85% de los feocromocitomas, aunque carece de especificidad (indistinguible de adenoma, masa renal, hepática o pancreática). Puede ser la prueba inicial en embarazadas y niños, aunque la RMN es superior. Útil en seguimiento de paraganglioma cervical, pélvico y vesical (mediante eco transvaginal).



- Cateterismo venoso: rara vez necesario. Ayuda a diferenciar feocromocitoma de paraganglioma.

### 3. TRATAMIENTO.

---

#### CRISIS HIPERTENSIVAS.

- Fentolamina (*Regitine*<sup>®</sup>: amp. 10 mg). Dosis de 1-5 mg en bolo IV. Se puede repetir cada 5 minutos. Duración del efecto 10-15 min. También infusión continua de 1 mg/min (5 amp. en 500 cc SG 5%, a 60 ml/h).
- Nitroprusiato (*Nitroprussiat Fides*<sup>®</sup>: amp. 50 mg). Infusión de 0'1-5 µg/kg/min (5 amp. en 250 cc SG5% comenzar a 5 ml/h y subir hasta 20).
- Nifedipino (*Adalat*<sup>®</sup>) 10 mg, también se ha mostrado eficaz en las crisis.

#### TRATAMIENTO PREOPERATORIO.

- Alfabloqueo: clásicamente empleado de inicio para disminuir mortalidad perioperatoria, aunque no ha sido demostrado en estudios recientes. Sólo administrar en pacientes con HTA no controlada.
  - Prazosín (*Minipres*<sup>®</sup>: comp. 1, 2 y 5 mg) comenzando con 1 mg/8 h hasta máximo de 60 mg/d.
  - Doxazosina (*Carduran neo*<sup>®</sup> comp. 4 y 8 mg); ambos son alfa-bloqueantes selectivos.
  - Fenoxibenzamina (*Dibenyline*<sup>®</sup> caps. 10 mg): bloqueante no selectivo; comenzar con 10mg cada 12 horas, aumentando 10-20 mg cada 4 días, hasta 40-80 mg/d. Algunos precisan dosis mucho más altas. EA: boca seca, cefalea, congestión nasal, inhibición de la eyaculación. Conlleva la aparición de taquicardia.
  - Asociado al alfabloqueo, ingesta libre de sal.
- Antagonistas del calcio: se deben asociar a los alfabloqueantes selectivos en caso de no control tensional (nifedipino -*Adalat Retard*<sup>®</sup>- 30-90 mg/día). En algunos centros se ha empleado nifedipino (*Dagan*<sup>®</sup>, *Lincil*<sup>®</sup>, etc., 20-40 mg/8 h) en lugar del alfabloqueo, con menor requerimiento posterior de líquidos



preoperatorios. Estudios “in vitro” han demostrado reducción del índice mitótico y la proliferación en feocromocitoma con nifedipino. También se podría emplear verapamil de liberación prolongada (*Manidon Retard*®) 120-240 mg/día.

- Betabloqueo: cuando aparezcan taquicardia o arritmias tras el alfabloqueo. Con Propranolol (*Sumial*® comp. 10 y 40 mg): 10 mg/8 h. El metoprolol (*Beloken*®, *Lopresor*®) también es eficaz. Si arritmias auriculares, Atenolol 0,5-2 mg en bolo IV cada 5-10 min hasta control (máximo 10 mg). El labetalol puede exacerbar paradójicamente la HTA y ha de evitarse (además inhibe la captación de MIBG y agrava la hipotensión postquirúrgica).
- Naproxeno en caso de fiebre tumoral.

### MANEJO DURANTE LA CIRUGÍA.

- Realizar una infusión intravenosa de 2000 ml de SS 0,9% las 12 horas previas para evitar hipotensiones severas tras la resección.
- Evitar fármacos liberadores de catecolaminas.
- Durante la cirugía, para el manejo de la HTA se pueden emplear nicardipino, nitroprusiato, nitroglicerina o fentolamina IV, así como Lidocaína para tratar las arritmias ventriculares o Atenolol en bolos de 1 mg o Esmolol en perfusión continua para las taquiarritmias auriculares. Evitar labetalol, atropina y diazóxido.
- La cirugía laparoscópica es posible (con mortalidad <3% en centros especializados) pero está contraindicada en tumores >6-8 cm o sospecha de malignidad.
- Inmediatamente antes de la resección se retira la medicación antiHTA y justo después ha de iniciarse perfusión de SG5% para evitar la hipoglucemia. El tratamiento preoperatorio con alfabloqueantes y sueroterapia reduce el riesgo de hipotensión posterior, aunque a veces es necesaria la administración de noradrenalina IV.

### POSTOPERATORIO.

- La ausencia de bache hipotensor indica la persistencia





tumoral. Existe una recidiva de un 5-10% de los casos.

- Las complicaciones son más frecuentes en función del tamaño, secreción elevada e hipertensión severa preoperatoria.

#### 4. SEGUIMIENTO.

- Benignos supervivencia 95% a los 5 años. Recidivan 5-10%.
- Catecolaminas/metanefrinas a los 15 días tras la cirugía (hasta entonces puede haber falsos positivos).
- Revisiones a los 1, 3, 6 y 12 meses, luego anual durante al menos 5 años, con catecol/metanef/creatinina en orina 24 h y cromogranina A. Control tensional semanal el primer año y después mensual.
- MIBG sistemática para recidiva o metástasis (la primera meses después de la cirugía).

**Seguimiento de pacientes con mutación  
VHL, NF-1, SDHB/C y RET**

	<b>Von Hippel Lindau (VHL)</b>	<b>Neurofibro- matosis tipo 1 (NF-1)</b>	<b>Paragan- glioma fami- liar (SDH)</b>	<b>MEN 2 (RET)</b>
Cada 12 meses	Explor física (TA). Metanef plasma.	E.F. (TA) y neurológica. Buscar neurofibromas piel.	E.F. (TA). Metanef plasma.	E.F. (TA). Metanef plasma. Calcio y PTH. Calcitonina.
Anual	Catecol/metanef orina 24 h. Examen retina. TAC/RMN abdom.	Catecol/metanef orina 24 h. Hemograma. Metanefrinas plasma Examen ocular.	Catecol/metanef orina 24 h. Eco cervical/abdom. RMN/TAC body.	Catecol/metanef orina 24 h.
Cada 2 años	RMN médula y cerebral.	-	-	-

Antes de cirugía mayor y embarazo: screening bioquímico completo de feocromocitoma. Si anormal, TAC/RMN abdominal y MIBG.



## 5. SITUACIONES ESPECIALES.

---

### INFANCIA.

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

### FEOCROMOCITOMA Y EMBARAZO.

- Gestación: si diagnóstico antenatal mortalidad 15% fetal y casi nula materna. Si no, en el parto mortalidad maternofetal 50%.
- Suelen presentar crisis hipertensivas con el decúbito por la compresión del útero.
- Se determinan catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h (suspender antes metildopa) y se puede realizar RMN.
- Diagnóstico 1<sup>er</sup> o 2<sup>o</sup> trimestre: cirugía previa preparación (preferibles los bloqueantes del canal del calcio a fenoxibenzamina, ya que ésta atraviesa la barrera placentaria), asumiendo el riesgo de aborto espontáneo dada la alta mortalidad materna.
- Diagnóstico 3<sup>er</sup> trimestre: alfabloqueo hasta viabilidad fetal y luego cesárea con resección tumoral en mismo acto quirúrgico.

### MALIGNO.

- Supervivencia 23-44% a los 5 años. Lo principal es la cirugía lo más extensa posible. Otras posibilidades paliativas:
  - Quimioterapia CVD (ciclofosfamida, vincristina, dacarbacina): no ha demostrado aumento de supervivencia. Remisiones 0-50% de los pacientes, aunque de corta duración ( $\leq 2$  años) a menudo seguidas de ausencia total de respuesta al tratamiento posterior. Primera línea en enfermedad rápidamente progresiva. Riesgo de “tormenta adrenérgica” las primeras 48 h y depresión medular a partir de los 10 días.
  - Radioterapia de las metástasis óseas (la RT reduce la captación en la MIBG) y cirugía de grandes masas abdominales o torácicas (“debulking”) o embolización. Las recidivas tumorales de pequeño tamaño pueden ser tratadas con radiocirugía estereotáxica.



- Metirosina (*Demser*<sup>®</sup> comp. 250 mg): por sus efectos adversos (sedación, alteraciones psiquiátricas, síntomas extrapiramidales) sólo se emplea en el tratamiento de la hipertensión del feocromocitoma metastásico o añadido a medicación previa si hay mal control tensional antes de la cirugía (250 mg/6 h inicialmente, hasta 4 g/día). No inhibe la captación en la MIBG.
- MIBG-I<sup>131</sup>: dosis repetidas cada 3-6 meses con respuesta de reducción tumoral parcial de un 50% de la masa en un 50% de los pacientes durante 2 años. Primera línea en enfermedad lentamente progresiva con captación en gammagrafía MIBG. Riesgo de hipotiroidismo.
- Análogos de Somatostatina (octreótido, lanreótido): no aprobado su uso en feocromocitoma. Un caso descrito en el que redujo las crisis hipertensivas (100 ug/8 h) y la excreción de catecolaminas no controladas con medicación previa y otro caso en el que redujo el dolor en MTX óseas (que captaban en el octreoscan). Se podría emplear cuando los tratamientos anteriores fallan y el tumor capta en el octreoscan. Riesgo de litiasis biliar (tratamiento prolongado). Se han empleado análogos de octreótido como el [<sup>90</sup>Y-DOTA]-d-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide (<sup>90</sup>Y-DOTATOC), que produjo toxicidad renal y medular, pero no hay estudios suficientes para extraer conclusiones.
- En tumor irreseccable, para el control tensional crónico, se prefieren antagonistas del calcio o prazosín y doxazosina, pudiendo añadir IECAs o fenoxibenzamina en dosis bajas si es preciso.

### Bibliografía.

1. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eight Edition. McGraw-Hill, 2007.
2. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams Tratado de Endocrinología. Décima Edición. Elsevier España, 2006.
3. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K et al. Clinical Review: Current Treatment of Malignant Pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92(4):1217-1225.
4. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment 2006. McGraw Hill, 2006.



## HIRSUTISMO Y VIRILIZACIÓN

Sanchón R, Álvarez F

### 1. DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.

- **Hirsutismo** es la presencia de vello terminal en la mujer en un patrón de varón y afecta entre un 5 y 10% de todas las mujeres. Debe considerarse como un signo de enfermedad endocrino-metabólica.
- **Hipertrichosis** es el aumento de la densidad y grosor del vello en las zonas normales de distribución del mismo en la mujer y no suele reflejar patología hormonal. Generalmente está causada por fármacos (p. ej. fenitoína, minoxidil, diazóxido, ciclosporina, estreptomycin, psoraleno, penicilamina, metirapona, fenotiazinas, acetazolamida) o enfermedades sistémicas (p. ej. hipotiroidismo, anorexia nerviosa, malnutrición, porfiria, dermatomiositis).
- **Masculinización** es la aparición de caracteres sexuales secundarios típicamente masculinos que incluye al hirsutismo, acné, alopecia.
- **Virilización** es el grado máximo del anterior, que incluye además la clitoromegalia y el aumento del tamaño de los labios menores. Este último debe considerarse como un signo grave pues suele deberse a tumores malignos secretores de andrógenos (arrenoblastoma ovárico, carcinoma suprarrenal virilizante). Igualmente es un dato de alarma si el cuadro se inicia tiempo tras la pubertad y es rápidamente progresivo.
- **Desfeminización** es la pérdida de caracteres sexuales secundarios femeninos que incluye la atrofia mamaria y el aumento de masa muscular que igualmente son raras en trastornos funcionales y obliga a descartar neoplasia.



## CAUSAS DE HIRSUTISMO

- Síndrome de Ovario Poliquístico (70-85%).
- Hirsutismo idiopático (5-15%).
- Déficit tardío de 21 hidroxilasa (2-10%).
- Hiperandrogenismo con insulinoresistencia y acantosis (2-4%).
- Farmacológico (1-3%).
- Neoplasia (0,1-0,3%).
- Causas no androgénicas (acromegalia, Cushing, Porfiria, otras enfermedades cutáneas, etc.): muy poco frecuentes.

## 2. EVALUACIÓN CLÍNICA.

## ANAMNESIS.

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

## EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Diferenciar hirsutismo de hipertrichosis. Evaluar hirsutismo según la escala de Ferriman-Gallway modificada. Valora desde 0 (nada) a 4 (francamente varonil) 9 puntos: Bigote, mentón, torax, abdomen superior e inferior, zona superior del dorso, zona lumbar, brazo y muslo. Se considera patológico cuando es  $\geq 8$  puntos totales.
- Patrón de distribución grasa (obesidad troncal, giba dorsal, grasa supraclavicular) que pueda orientar a Cushing.
- Acné, seborrea, alopecia temporal (exceso androgénico), acantosis nigricans (insulinoresistencia), estrías, piel fina, hematomas (Cushing).



- Signos de virilización: alopecia frontal o coronal, aumento de masa muscular, clitoromegalia (longitud > 10 mm o longitud por anchura > 35 mm<sup>2</sup> se considera anormal).
- Exploración mamaria: atrofia, galactorrea.
- Exploración abdominal y pélvica (buscar masa).

### 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

#### PRUEBAS DE LABORATORIO.

- Se solicitará analítica en fase folicular precoz (5<sup>o</sup>-9<sup>o</sup> día del ciclo), que incluya determinaciones basales de testosterona total, SHBG, androstendiona, DHEA-s, prolactina, TSH, LH, FSH, 17-OH-progesterona. Los niveles normales de testosterona total no excluyen hiperandrogenismo, ya que pueden coexistir con concentraciones elevadas de testosterona libre (activa) por disminución de la proteína transportadora SHBG (situación que se da en el hiperinsulinismo, hipotiroidismo e hiperandrogenismo en sí mismo). No se debe medir directamente la testosterona libre salvo mediante equilibrio de diálisis.

#### VALORES HORMONALES NORMALES DE REFERENCIA EN EL HIPERANDROGENISMO (mujer >17a y premenopausica)

<b>Testosterona total</b>	0,15 - 0,65 ng/mL 0,52 - 2,43 nmol/L
<b>Índice androgénico libre*</b>	< 5
<b>Testosterona libre**</b>	0,1 - 1 ng/dL 3,47 - 29,5 pmol/L
<b>DHEA-S</b>	< 3500 ng/mL
<b>Androstendiona</b>	< 4,5 ng/mL
<b>17-OH-progesterona</b>	< 2 ng/mL
<b>TSH</b>	0,3 - 5 mU/L
<b>Prolactina</b>	5-25 ng/mL
<b>SHBG</b>	>14 años: 8-85 nmol/L

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

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



- Varios andrógenos pueden secretarse en exceso:
  - Testosterona: origen ovárico.
  - DHEA-S: origen suprarrenal.
  - Androstendiona: origen ovárico o suprarrenal.
- En caso de llegar a una sospecha diagnóstica concreta (PCOS o déficit de 21 hidroxilasa) puede ser necesario un estudio más extenso (ver más abajo).

### **HIRSUTISMO IDIOPÁTICO.**

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

### **ORIGEN NEOPLÁSICO.**

- Tumor suprarrenal si DHEAS  $>8000$  ng/ml o  $>4000$  ng/ml si la mujer es posmenopáusica.
- Tumor ovárico si la testosterona  $>1,5-2$  ng/ml o  $>1$  si la mujer es menopaúsica.
- Si aparece virilización intensa y/o hirsutismo de rápida evolución y/o comienzo en edades tardías.
- En estos casos, solicitaremos pruebas de imagen:
  - Ecografía ovárica: la presencia de un sólo quiste  $>16$  mm, suele reflejar un folículo maduro, que desaparecería al ovular. Su persistencia o la presencia de un tumor sólido, obliga a descartar un tumor ovárico.
  - TAC o RMN abdominal para descartar un carcinoma suprarrenal y otras neoplasias malignas productoras de andrógenos.

## **4. TRATAMIENTO.**

---

### **TRATAMIENTO DERMOCOSMÉTICO.**

- El tratamiento farmacológico produce mejoría a partir del 3º-6º mes, mientras tanto, se puede realizar tratamiento



dermocosmético:

- Decolorante. Puede ser útil en mujeres de piel clara.
  - Rasurado con cuchilla o maquinilla eléctrica.
  - Depilación con pinzas para pelos aislados de cejas, mentón o periareolar.
  - Depilación con cera. Se suele realizar cada 2-6 semanas.
  - Depilación con sustancias químicas. Tiene una duración mayor que la cera.
- Una vez la paciente cumple tratamiento farmacológico prolongado, se pueden utilizar métodos dermocosméticos más eficaces y definitivos:
    - Depilación mediante electrolisis. Más eficaz que los anteriores y puede ser definitivo con métodos modernos y en manos expertas.
    - Depilación con láser. No es totalmente definitivo y puede producir áreas hipocrómicas en pieles muy pigmentadas. Más eficaz en pieles claras con pelo oscuro. En zonas extensas es más cómodo y rápido que la electrolisis.

### **HIRSUTISMO IDIOPÁTICO.**

- Se tratarán con antiandrógenos, anticonceptivos orales, eflornitina o análogos de LHRH.

### **ANTIANDRÓGENOS.**

- Estos fármacos deben acompañarse de un método anticonceptivo seguro (de barrera u oral) para evitar feminización del feto masculino. Las pacientes no deben quedarse embarazadas antes de tres o cuatro meses después de su suspensión.
- Acetato de ciproterona (*Androcur<sup>®</sup> comp. 50 mg*): Es el único antiandrógeno aprobado en España para su uso en hiperandrogenismo. Debe acompañarse de estrógenos para evitar atrofia endometrial. Posología: 50-100 mg/24 h durante los primeros 10 días del ciclo, acompañado de *Diane 35<sup>®</sup>* o *Diane Diario<sup>®</sup>*. No es necesario administrar estrógenos en mujeres histerectomizadas y posmenopaúsicas (*Androcur<sup>®</sup> 1 comp./d*).





- Espironolactona (*Aldactone*<sup>®</sup> comp. de 25 y 100 mg): de 50-200 mg/d, administrándose habitualmente 100 mg/d. Efectos adversos: disminución de la libido, alteraciones menstruales, mastodinia, cefalea, vértigos, náuseas, vómitos, hiperpotasemia. Contraindicada en ins renal con CrCl<50 ml/min.
- Finasteride (*Finasterida Bexal*<sup>®</sup>, *Proscar*<sup>®</sup> comp. 5 mg). Posología 5 mg/d. Efectos adversos: disminución de la libido, cefalea, náuseas y piel seca (20%).
- Flutamida (Flutamida EFG, *Grisetin*<sup>®</sup>, *Prostacur*<sup>®</sup> comp. 250 mg). Posología: 250 mg/día. Efectos adversos: disminución de la libido, cefalea, náuseas y piel seca (60%). Utilizando dosis de 250-500 mg, se ha visto hepatotoxicidad transitoria leve. Utilizando 750-1500 se han descrito fallos hepáticos severos.
- La eficacia de estos fármacos se ha demostrado similar en los estudios realizados hasta ahora.

#### OTROS TRATAMIENTOS.

- Anticonceptivos orales: ver PCOS más abajo. Efectividad del 60-100%.
- Eflornitina (*Vaniqa*<sup>®</sup> crema): inhibidor de la ornitina-descarboxilasa (enzima necesaria para el desarrollo del pelo). Aprobada para el tratamiento del hirsutismo facial (2 aplicaciones/día, separadas 8 h). Puede asociarse con métodos depilatorios, antiandrógenos o anticonceptivos. EA: sensación de quemazón, irritación, acné; más rara elevación de transaminasas.
- Análogos de LHRH (LHRHa): se pueden emplear como último recurso si todo lo anterior no es eficaz, con el inconveniente de su precio elevado y la administración parenteral. Además, producen hipoestrogenismo severo, por lo que se requiere suplementación con estrógenos y progesterona (ésta para evitar la hiperplasia endometrial) durante el tratamiento. Existen estudios en los que se ha demostrado eficacia empleando triptorelina (*Decapeptyl*<sup>®</sup>) y leuprorelina (*Ginecrin*<sup>®</sup>). Posología: leuprorelina o triptorelina 3.75 mg/



mes IM hasta aparición de acaloramiento y rubefacción, cuando se iniciará el tto con estrógeno/progestina. Si no hay clínica hipoestrogénica o vasomotora en 2 meses, medir estradiol y aumentar dosis de LHRHa un 50% si no está suprimido. Una vez la dosis es adecuada, añadir estrógenos conjugados (*Equin*<sup>®</sup>) 0.625 mg, 28 días (un ciclo) y acetato de medroxiprogesterona (*Progevera*<sup>®</sup>) 5-10 mg, los días 17-28 del ciclo. Si en 6 meses no hay mejoría del hirsutismo, medir testosterona para comprobar supresión. EA (mejoran con la adición de estrógenos): rubefacción, cefalea, sequedad vaginal, disminución de la libido, edemas, osteoporosis y neumonitis o fibrosis pulmonar (estos dos más raros). Este tratamiento no es más eficaz que la combinación ACO/ antiandrógenos.

#### OTRAS CONSIDERACIONES.

- Hirsutismo inducido por medicamentos. Se debe suspender o cambiar el fármaco si es posible. La mejoría puede ser lenta o incompleta y puede no obviar un estudio endocrinológico.
- Los resultados del tratamiento no son objetivables hasta que no han pasado 4-6 meses desde el inicio del mismo.
- Duración del tratamiento: debe ser mantenido a largo plazo, recomendándose al menos por 3-4 años.
- La administración combinada de fármacos induce una reducción más temprana de la puntuación del hirsutismo y una mayor eficacia.

## 5. SINDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO (PCOS).

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

- La definición actual es la del consenso de Rotterdam de 2003 según el cual se precisan dos criterios para su diagnóstico de entre los tres siguientes:
  - 1) Oligo o anovulación.
  - 2) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.
  - 3) Ovarios poliquísticos, definidos por al menos uno de los



siguientes (en uno o ambos ovarios):

- a) 12 o más folículos que midan 2-9mm de diámetro o
- b) aumento del volumen ovárico ( $>10 \text{ cm}^3$ ).

Si hay un folículo  $> 10\text{mm}$  habrá que repetir la eco durante una fase de quiescencia ovárica. El aumento de ecogenicidad estromal y/o del volumen del estroma son específicos del PCOS, pero el volumen ovárico correlaciona muy bien con estos parámetros.

- Además es necesaria la exclusión de hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, tumores secretores de andrógenos e hiperplasia suprarrenal congénita para el diagnóstico.
- La prevalencia del PCOS es variable según los estudios pero en nuestro país afecta al 6,5% de las mujeres en edad fértil, siendo mayor aún en las obesas (28.3%).
- La frecuente asociación familiar sugiere una causa genética, pero parece de carácter poligénico y todavía no existe uno o unos candidatos claros.

Criterios del NI-CHD* 1993	Criterios de Rotterdam 2003	Criterios de la AES <sup>†</sup> 2007
1. Oligoovulación. 2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.	1. Oligo o anovulación. 2. Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico. 3. Ovarios poliquísticos.	1. Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia. 2. Disfunción ovulatoria: Oligo-anovulación y/o Ovarios poliquísticos.
<p>Según los criterios del NICHD, los puntos 1 y 2 deben estar presentes para el diagnóstico del SOP. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de 2 de los 3 puntos individuales. En todos los criterios es preciso descartar etiologías secundarias como la hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita y tumores secretores de andrógenos.</p>		
<p>*National Institute of Child Health and human Development.  <sup>†</sup>Androgen Excess Society.</p>		

Diferentes criterios diagnósticos del SOP.



### FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA.

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

### DIAGNÓSTICO.

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

### TRATAMIENTO.

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

***Si la paciente no desea fertilidad:***



- Anticonceptivos orales (de elección): inhiben la secreción de LH y FSH, aumentan la SHBG y reducen la acción androgénica. Empeoran la resistencia insulínica (aunque hay estudios con ACO que incluyen gestágenos de 3ª generación que indican que no hay cambios a este respecto). Los de mayor eficacia son *Diane*® (35 µg de etinilestradiol + 2 mg de ciproterona), *Yasmin*® (30 µg etinilestradiol + 3 mg drospirenona) u otros con gestágenos de 3ª generación (gestodeno, desogestrel) con actividad androgénica nula (*Suavuret*®, *Microdiol*®: etinilestradiol 20 y 30 µg respectivamente + desogestrel 150 µg ó *Meliane*®, *Minulet*®: etinilestradiol 20 y 30 µg respectivamente + gestodeno 75 µg) y mejor perfil metabólico, pero mayor riesgo de tromboembolismo:
  - Antes de comenzar con el tratamiento, hay que realizar un test de embarazo, y lo mismo si no se produce menstruación una vez terminado el ciclo. Si la paciente presenta amenorrea prolongada o sangrados importantes durante el ciclo, se realizará una ecografía para visualización del endometrio.
  - Efectos adversos del acetato de ciproterona: ganancia de peso, disminución de la libido, náuseas, cefalea, mastodinia, alteraciones menstruales.
  - Contraindicaciones: mayor de 35 años fumadora, mayor de 45 años no fumadora, HTA, antecedentes de tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, alteraciones de la función hepática, sospecha de neoplasia dependiente de estrógenos.
- Antiandrógenos (si el síntoma principal es el hirsutismo, sin oligomenorrea, emplear antiandrógenos + ACO de inicio), eflornitina: ver arriba.
- Análogos de LHRH. Ver arriba. Hay que tener en cuenta que en el PCOS puede haber aumento de andrógenos suprarrenales (lo que no mejorará con LHRH) y que con frecuencia son mujeres con obesidad, lo que dificulta el ajuste de dosis.



**Si existe deseo de fertilidad:**

- Fármacos que disminuyen la resistencia insulínica (el hiperinsulinismo estimula, junto con LH, la secreción androgénica ovárica). No aprobado su uso en PCOS:
  - Metformina (*Dianben*<sup>®</sup> comp. 850 mg): ha demostrado la disminución de la insulinoresistencia, la normalización del ciclo (23-90% según los estudios), el aumento de la fertilidad inducida por clomifeno sin efecto teratogénico, la reducción del hiperandrogenismo ovárico y la mejora del hirsutismo (aunque menos que los ACO). Las dosis habitualmente empleadas son de 850 mg/12 h o 500 mg/8 h.
  - Tiazolidinedionas (Rosiglitazona–*Avandia*<sup>®</sup>, Pioglitazona–*Actos*<sup>®</sup>): el tratamiento a corto plazo ha demostrado disminución de la concentración de andrógenos y de la resistencia a la insulina en pacientes obesas con PCOS. En algunos estudios rosiglitazona ha mostrado superioridad en la mejora del hiperandrogenismo y ovulación respecto a metformina, sin mostrarse superior la combinación de ambos. En un estudio, la asociación con clomifeno fue superior a metformina + clomifeno en inducción de ovulación.
- Tratamiento de infertilidad. Antes de iniciar el tratamiento, debe realizarse un estudio básico de la pareja, incluyendo seminograma.
  - Citrato de clomifeno: el 80% de las mujeres con PCOS consiguen ovular, y el 50% se quedan embarazadas. Posología: 50 mg/d, los días 5-9 del ciclo menstrual. Si no se produce ovulación, subir a 100 mg, y si tampoco es eficaz, se sube a 150 mg.
  - Asociación de clomifeno y metformina.
  - Administración de LH y FSH.
  - Administración de LH y FSH con metformina.
  - Intervención quirúrgica. Su uso se ha abandonado, ya que el tratamiento médico es eficaz y produce adhesiones pélvicas con frecuencia que podrían dificultar la ovulación.
  - Fecundación in vitro.



## 6. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC).

- La HSC es una enfermedad autosómica recesiva, causada por el déficit enzimático de alguna de las enzimas que participan en la esteroidogénesis suprarrenal. El déficit de cortisol resultante en todas ellas produce un aumento de secreción de ACTH y secundariamente, una hipertrofia/hiperplasia de la corteza suprarrenal, con aumento de los esteroides previos al bloqueo enzimático. Existen cinco enzimas implicadas.

### DEFICIT DE 21-HIDROXILASA.

- Es el más frecuente, el 90-95% de todas las formas, y se detecta en 1 de cada 16.000 nacimientos en la mayoría de las poblaciones.
- Se debe a mutaciones en el gen CYP21, localizado en el complejo HLA en el cromosoma 6.
- El tipo de mutación menos grave es la que determina el fenotipo.

#### FORMAS DE DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

<p><b>FORMA CLÁSICA</b> (déficit enzimático severo, inicio al nacimiento)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Con pérdida de sal:</b> Es la causa más frecuente (un 75% de las formas clásicas) y también lo es de pseudohermafroditismo femenino (genitales ambiguos). Hay que sospecharlo en niños con hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y acidosis de presentación en la 1ª-4ª semanas de vida. Mutaciones del tipo I236N, V237E, M239K.</li> <li>• <b>Forma virilizante simple:</b> Hay que sospecharlo en niños con pseudopubertad precoz. En las niñas produce genitales ambiguos desde el nacimiento. Mutaciones del tipo I172N.</li> </ul>
<p><b>FORMA NO CLÁSICA</b> (déficit moderado, inicio infancia / pubertad)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La clínica más frecuente es el hirsutismo (60%) seguido de la oligomenorrea (55%) y el acné (35%). Puede confundirse con el PCOS. Sólo un 10% tienen infertilidad. Mutaciones del tipo V281L, P30L.</li> </ul>



**Otros aspectos clínicos del déficit de 21 hidroxilasa.**

- Los niños o varones jóvenes afectados pueden tener masas testiculares (tejido suprarrenal ectópico) que pueden ser bilaterales (más frecuentes en la forma pierde sal) y habitualmente desaparecen con el tratamiento esteroideo. El diagnóstico diferencial se realiza sobre todo con tumores de las células de Leydig (clínica virilizante y masa testicular), que ocasionalmente pueden producir 17OHP; sin embargo en este caso, no mejoran con el tratamiento esteroideo y son unilaterales. Se recomienda ecografía testicular no más tarde de la adolescencia. El tratamiento quirúrgico está indicado en masas testiculares que no “regresan” durante el tratamiento o en aquellas con características ecográficas anormales, que pudieran corresponder a otro tipo de tumor.
- Algunos varones son fértiles, sin embargo otros tienen evidencia de fallo de las células de Leydig o espermatogénesis alterada. Aquellos con restos suprarrenales testiculares tienen más probabilidad de ser infértiles. El tratamiento con glucocorticoides puede restaurar la fertilidad incluso en varones de edad media no tratados previamente, con oligospermia.
- Ocasionalmente estos pacientes pueden tener incidentalomas suprarrenales, la mayoría menores de 2 cm (si el diagnóstico se realiza de forma tardía se pueden confundir con tumores virilizantes). Dado que estos tumores pueden desaparecer con tratamiento esteroideo (tras controlar la hipersecreción de ACTH) no sería necesario extirparlos si son seguidos con precaución. Se han encontrado carcinomas adrenales virilizantes en pacientes con déficit de 21-hidroxilasa, pero la mayoría de incidentalomas suprarrenales en niños son benignos
- Pueden encontrarse microadenomas hipofisarios y silla turca vacía, pero no se han diagnosticado nunca tumores corticotropos sintomáticos.





### **Determinaciones hormonales.**

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

### **Técnicas de genética molecular.**

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

## **TRATAMIENTO.**

### **Forma tardía o no clásica.**

- Sólo indicado si hay clínica.
- Dexametasona (*Fortecortin*<sup>®</sup> comp. 1 mg): 0.25-0.75 mg/día o Prednisona (*Dacortín*<sup>®</sup> comp. 2,5 y 5 mg): 5 a 7,5 mg en dos dosis.
- Antiandrógenos: también son útiles.

### **Forma clásica.**

- Glucocorticoides: en niños se prefiere Hidrocortisona



(*Hidraltesona*<sup>®</sup>) 10-20 mg/m<sup>2</sup>/día en dos o tres dosis. Se debe comenzar con dosis mayores para posteriormente ir disminuyéndolas. Administrar de 2/3 a 1/2 por la noche. Una vez finalizado el período de crecimiento, cambiaremos la hidrocortisona por dexametasona (ver dosis arriba).

- Fludrocortisona (*Astonin*<sup>®</sup>) 0.05-0.1 mg/día en la forma pierde sal. Se debe acompañar de 2 g de cloruro sódico/día, repartidos en 3-4 tomas. Puede usarse en la forma virilizante pura para disminuir la dosis de glucocorticoides.
- Cirugía de los genitales ambiguos: preferiblemente en cirugía de un paso entre los 2 y 6 meses de edad.

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

**Diagnóstico y tratamiento prenatal.**

- El consejo genético es fundamental con la mandatoria evaluación de la pareja en caso de afectación de la madre o



de un feto previo.

- El tratamiento prenatal sólo está indicado en las gestantes con riesgo de tener un feto afecto de una forma clásica y siempre que los progenitores deseen mantener el embarazo en caso de confirmarse dicha alteración. La dexametasona administrada a la madre disminuye la afectación de genitales ambiguos en niñas. La dosis recomendada es de 20 µg/kg/d dividida en tres dosis. No hay teratogenia ni abortos con este tratamiento.
- En caso de afectación de los dos progenitores y confirmado el embarazo, se debe comenzar el tratamiento antes de la 6ª semana de la gestación. Luego se realiza una biopsia de vellosidad corial (8-12 semanas) o amniocentesis (12-14 semanas) y en caso de sexo femenino afecto, se continuaría el tratamiento hasta el nacimiento (con dosis de 15 µg/kg/d repartida en 3 tomas).

### **DÉFICIT DE 11-HIDROXILASA.**

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

### **DÉFICIT CONVERSION DE COLESTEROL-PREGNENOLONA (StAR).**

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

### **DÉFICIT DE 3-B-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA.**

- La forma clásica produce insuficiencia suprarrenal,



pseudohermafroditismo masculino y virilización en la mujer, el síndrome pierde sal no es constante. La forma no clásica es igual al déficit de 21-hidroxilasa.

- Diagnóstico: Por medición de 17-hidroxipregnenolona (>18 ng/dl indica su diagnóstico).
- Tratamiento: Igual que el déficit de 21-hidroxilasa.

### DEFICIT DE 17-HIDROXILASA.

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

### Bibliografía.

1. ASRM Practice Committee. Insulin sensitizing agents and treatment of PCOS. Vol. 86, Suppl 4, November 2006.
2. Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. Arch Intern Med 2006; 166:2081-2086.
3. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM et al. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 2007; 196(4):402.
4. Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martínez-Bermejo E, Lasunción MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2453 - 2461.
5. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J et al. Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen Deficiency: Comparison of Methods. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:525-533.
6. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment 2006. McGraw Hill, 2006.
7. Rosenfield RL. Hirsutism. New Eng J Med 2005; 353:2578-88.
8. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81:19.
9. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1304.

**BOCIO***Luque M, Botella JI, Valero MA***1. DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA.**

---

- Se entiende por bocio el aumento del tamaño de la glándula tiroidea. Dependiendo del tamaño se divide en los grados: 0, no visible ni palpable; 1, palpable pero no visible; 2, visible y palpable.
- El bocio simple o no tóxico, difuso o multinodular, se define como aquel que no asocia hiper ni hipotiroidismo y que no es debido a procesos inflamatorios ni neoplasia malignas. El término se suele restringir a la forma esporádica para diferenciarla del endémico (el que afecta a más del 10% de la población infantil como consecuencia del déficit de yodo). En este capítulo nos centraremos en esta forma de bocio.
- **Bocio simple difuso:** La causa más frecuente es el déficit de yodo aunque otros mecanismos que alteran los niveles intratiroideos de yodo o la síntesis de hormonas tiroideas pueden producirlo.
- **Bocio multinodular no tóxico:** los nódulos tiroideos múltiples son muy frecuentes (hasta un 50% en series de autopsias y ecográficas en mujeres mayores de 55 años). Dentro de las causas de bocio multinodular la más importante es el bocio simple (más frecuentemente por déficit de yodo) que con el tiempo produce nódulos múltiples y que incluso pueden acabar en un bocio multinodular tóxico.



### CAUSAS DE BOCIO

- Déficit de yodo.
- Origen inflamatorio: autoinmune, infeccioso, postradioyodo, etc.
- Ingesta de bociógenos: mandioca, col, repollo, fármacos antitiroideos, compuestos yodados, amiodarona, litio.
- Enfermedad de Graves.
- Alteraciones congénitas:
  - Hemiagenesia tiroidea.
  - Quiste tirogloso.
  - Mutaciones en el gen NIS, peroxidasa tiroidea, pendrina, receptor de TSH, tiroglobulina, proteína de membrana Gs, etc.
- Enfermedades infiltrativas: Tiroiditis de Riedel, amiloidosis, hemocromatosis, etc.
- Neoplasias benignas y malignas.
- Otras: acromegalia, adenoma productor de TSH, mola hidatiforme y coriocarcinoma.

## 2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- Puede existir clínica de hiper o hipotiroidismo en casos determinados (ver capítulos correspondientes). En el caso del bocio simple, la función tiroidea es normal y la clínica depende del tamaño del bocio y de la compresión de órganos adyacentes: disfagia, disnea, sensación de opresión cervical, y en casos excepcionales “ronquera” por afectación del nervio laríngeo recurrente.
- Los bocios de gran tamaño pueden cursar con el signo de Pemberton que consiste en la aparición de congestión facial, cianosis, disnea e incluso síncope al elevar los brazos por compresión de los vasos cervicales.

### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

- Solicitar niveles de TSH para valorar la función tiroidea.
- Determinación de anticuerpos antitiroideos para descartar procesos autoinmunes en fase de eutiroidismo.



- La ecografía cervical para valorar el tamaño y presencia de nódulos, y la radiografía simple de tórax (descartar bocio intratorácico y compresión traqueal) forman parte del estudio de imagen.
- El TAC y RMN pueden estar indicadas en caso de bocios endotorácicos con el objeto de evaluar la relación del bocio con estructuras vecinas.
- La gammagrafía tiroidea puede ayudarnos en la elección del abordaje terapéutico al objetivar la presencia de nódulos hipercaptantes.
- Los nódulos predominantes en un bocio multinodular sí deben investigarse ya que presentan una tasa de malignidad del 5%, es decir, similar a la del nódulo tiroideo solitario (ver tema de nódulo y cáncer de tiroides).

### 3. TRATAMIENTO DEL BOCIO SIMPLE.

---

#### **SI NO EXISTE CLÍNICA COMPRESIVA:**

- En la actualidad el tratamiento de elección en aquellos pacientes sin clínica compresiva es la observación clínica mediante palpación o ecografía tiroidea, recomendando evitar la ingesta de dosis farmacológicas de yodo.
- Administración de I-131, que en la mayoría de los pacientes consigue una reducción del tamaño tiroideo del 50%, y cuya efectividad puede ser mejorada con la administración previa de TSHrh. En estos pacientes se deben realizar determinaciones periódicas de hormonas tiroideas al existir un elevado riesgo de desarrollar hipotiroidismo ulteriormente.
- Dosis supresoras de levotiroxina, cuya utilidad debe ser valorada a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento. Si tras ese periodo de tiempo no se ha producido disminución del tamaño tiroideo, la probabilidad de que se produzca en el futuro es escasa, y dado que dicho tratamiento provoca un aumento de riesgo de aparición de fibrilación auricular, así como consecuencias negativas sobre el hueso, el tratamiento no debería mantenerse.



- Sal yodada en cantidades apropiadas en casos de déficit de yodo. Evitar el exceso de yodo en bocios grandes o con nódulos de más de 2-3 cms porque puede desencadenarse un fenómeno de Jod-Basedow.

### EN CASO DE CLÍNICA COMPRESIVA:

- El tratamiento de elección es la tiroidectomía subtotal o casi total.

### EN CASO DE BOCIO MULTINODULAR:

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

### Bibliografía.

1. Bonnema SJ, Bencedbaek FN, Ladenson PW, Hegedus L. Management of non-toxic multinodular goiter: a North American Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 87(1):112-7.
2. Day TA, Chu A, Hoang KG. Multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003; 36(1):35-54.
3. Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and non-toxic nodular goiter. *Semin Nucl Med.* 2000; 30(2):88-97.
4. Hermus AJ, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med.* 1998; 338(20):1438-47.
5. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Hegedus L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2006; 166 (14): 1476-82.
6. Velasco Morales A, Luque-Ramírez M, Domínguez L, Sánchez de Paco G, Reina Durán T, Gómez-Pan A. Fibrosis quística, bocio e hipertiroidismo. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(2):125-8.
7. Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3):998-1005.
8. WHO, UNICEF & ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94.6. Geneva: WHO 1994 (Second Edition).





## HIPOTIROIDISMO

*Luque M, Botella JI, Valero MA*

### 1. ETIOLOGÍA.

- El déficit de yodo es la causa más frecuente tanto de bocio como de hipotiroidismo a nivel mundial. Sin embargo, la etiología más común de hipotiroidismo en áreas con ingesta de yodo adecuada es la patología tiroidea autoinmune. Otras causas se recogen en la siguiente tabla:

#### ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO

- Primario (99%):
  - Déficit de yodo (causa más frecuente a nivel mundial).
  - Tiroiditis de Hashimoto (causa más frecuente en los países desarrollados). Paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (transitorio).
  - Postradioyodo o radioterapia cervical.
  - Postquirúrgico.
  - Ingesta excesiva de yodo (efecto Wolff-Chaikoff).
  - Tiroiditis subaguda (generalmente transitoria).
  - Hipoplasia o aplasia tiroidea, tiroides ectópico.
  - Déficit congénito de la biosíntesis de hormonas tiroideas.
  - Fármacos: litio, antitiroideos y amiodarona.
- Secundario y terciario (1%):
  - Hipopituitarismo (adenoma hipofisario, cirugía o radioterapia hipofisaria, enfermedades infiltrativas, etc.)
  - Disfunción hipotalámica.
- Resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas.

### 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

- Clínicamente los signos y síntomas del hipotiroidismo van a depender de la susceptibilidad individual al descenso de los niveles de hormonas tiroideas, el grado de hipotiroidismo,



la velocidad de instauración y la edad del paciente. Generalmente es mejor tolerado y las manifestaciones son más inespecíficas cuanto más lentamente se desarrolla, al contrario de lo que ocurre en aquellos casos de hipotiroidismo agudo tras la tiroidectomía o ante la suspensión del tratamiento supresor con tiroxina en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides como preparación a un rastreo con radioyodo.

- Hipotiroidismo neonatal (cretinismo): Retraso desarrollo psicomotor, dificultad respiratoria, llanto ronco, ictericia persistente, macroglosia, dificultad para la alimentación, hernia umbilical, retraso edad ósea.
- Hipotiroidismo juvenil: Grado variable de retraso psicomotor, talla baja y síntomas similares al adulto. Puede cursar con pubertad precoz.
- Hipotiroidismo en el adulto: Astenia, intolerancia al frío, hiporexia, ganancia de peso, alteraciones menstruales (frecuentemente menorragia), edema facial y en partes acras, piel seca y amarillenta, voz ronca, macroglosia, bradicardia, edema pleural y pericárdico, depresión respiratoria, estreñimiento, disminución del aclaramiento de agua libre (hiponatremia), anemia (generalmente normo- o macrocítica), letargia, dificultad para la concentración.

### 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

---

#### ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA.

- Importante la historia familiar para detectar defectos de la biosíntesis. Hipoacusia en el s. Pendred. Lugar de residencia para valorar posibilidad de déficit de yodo en áreas de bocio endémico.
- Antecedente de otras enfermedades autoinmunes, de ingesta de bociógenos, etc.
- Palpación tiroidea para determinar la existencia o no de bocio que puede orientar a la etiología en algunos casos.



### **ANALÍTICA Y DETERMINACIONES HORMONALES.**

- Analítica de rutina: aumento del colesterol sérico (más frecuente en el primario), de CPK, LDH y GOT.
- Anemia perniciosa hasta en un 12% de los casos (asociado a autoinmunidad).
- ECG: bradicardia, disminución de amplitud de los complejos QRS e inversión de la onda T.
- Determinación de TSH: que aumenta en el hipotiroidismo primario y está normal o baja en el hipotiroidismo hipofisario. Si se sospecha este último caso se debe solicitar T4L para confirmar el diagnóstico en caso de que la TSH sea normal. En algunos casos puede ser preciso el diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo central y síndrome de enfermedad sistémica eutiroidea. En este último cuadro existe siempre una disminución de la T3L y aumento de la rT3 que puede acompañarse de disminución de TSH, incluso de T4L.
- En aquellos casos en los que existan dudas sobre la presencia de hipotiroidismo y ya se haya iniciado la administración de hormonas tiroideas, suspender la misma y realizar las determinaciones analíticas a las 6 semanas.
- Anticuerpos antitiroideos: La determinación de Acs anti-TPO (peroxidasa tiroidea) y Acs anti-TG (tiroglobulina) pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. Estos son positivos en las tiroiditis autoinmunes en el 90-100% de los casos.
- Importante descartar la asociación a otras patologías autoinmunes (DM tipo 1, adrenalitis autoinmune, vitíligo, anemia perniciosa, celíaca, etc.).

### **4. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO.**

---

- En la mayoría de los pacientes el tratamiento va a ser crónico, salvo en el caso de hipotiroidismos transitorios, como la tiroiditis subaguda o indolora, o el hipotiroidismo por fármacos o bociógenos.
- Descartar antes del tratamiento insuficiencia suprarrenal concomitante en casos de hipotiroidismo central o causa autoinmune con clínica sugestiva o presencia de otras



enfermedades autoinmunes, ya que si ésta existe y se comienza el tratamiento con hormona tiroidea antes de la sustitución con glucocorticoides, se puede desencadenar una crisis suprarrenal.

- En la actualidad se acepta que el tratamiento sustitutivo se realiza con T4 por vía oral (levotiroxina). Se recomienda empezar con la dosis plena (ver tabla) (*Eutirox® comp.* 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg; *Levothroid® comp.* 50 y 100 µg; *Dexnon® comp.* 100 µg) en gente sana y joven y ajustar la dosis a las 6 semanas con el objetivo de mantener los niveles de TSH dentro del rango de la normalidad (0,45 a 4,5 µU/L) en el hipotiroidismo primario y la T4L en el central. En pacientes ancianos o con cardiopatía se recomienda empezar por 12,5-25 µg/d, con incrementos progresivos con igual dosificación cada 4 semanas hasta alcanzar niveles de 75 mg/día. Mantener esta dosis durante 6 semanas y modificar en función de los niveles de TSH. A partir de la 7<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> década de la vida los requerimientos de hormona tiroidea descienden en un 20-30% por descenso del metabolismo de las mismas.
- La vida media de la levotiroxina es de 7 días por lo que la omisión de la dosis por unos días en el caso de intolerancia oral no influye de forma decisiva en la evolución de una enfermedad concomitante. No obstante, en aquellos pacientes que requieran administración parenteral administraremos el 80% de la dosis oral habitual.

Edad	Dosis de levotiroxina (µg/kg/día)
0-6 meses	10-15
7-11 meses	6-8
1-5 años	5-6
6-10 años	4-5
11-20 años	1-3
Adultos	1-2



**SITUACIONES ESPECIALES.**

- **Hipotiroidismo subclínico** (T4 y T3 normales, TSH elevada).  
Depende de los niveles de TSH y la situación clínica del paciente (ver tabla).
- **Hipotiroidismo en la gestación:** Existe evidencia de que el hipotiroidismo materno durante la gestación puede ser causa de alteraciones neurológicas en los niños y disminución del cociente intelectual ulteriormente. Estas alteraciones son irreversibles y sólo se pueden prevenir con un adecuado aporte de yodo en la gestación, con suplementos extras de 200 µg/d, en las zonas con ingesta pobre en yodo. Se recomienda un despistaje precoz, mediante la determinación de TSH, en la mujer embarazada con historia personal o familiar de enfermedad tiroidea, síntomas o signos de hipotiroidismo o bocio, diabetes mellitus tipo 1, o historia personal de enfermedades autoinmunes. En aquellas pacientes hipotiroideas sustituidas se debe aumentar la dosis de hormona tiroidea entre un 33 a 50% de la dosis habitual en el momento de la confirmación del embarazo con ajustes posteriores cada 6 semanas.

TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO	
<b>Indicaciones</b>	<b>TSH entre 4,5-10 mU/mL (no incluidos niños ni embarazadas)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer embarazada o con deseos de gestación.</li> <li>• Niños.</li> <li>• TSH &gt; 10 µU/mL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si presencia de síntomas compatibles con hipotiroidismo valorar ensayo terapéutico y reevaluar clínicamente.</li> </ul>

- **Hipotiroidismo en los niños:** En el despistaje del talón unos niveles de T4 < 6 ug/dL o una TSH > 20-25 µU/mL son sugestivas de hipotiroidismo neonatal. El aclaramiento de T4 es más rápido que en los adultos, de tal manera que se precisan dosis más altas (ver tabla). El objetivo es mantener la TSH en el rango bajo de la normalidad (0,5 a 1,5 µU/mL) y la T4L en el rango alto de la normalidad.



## 5. COMA MIXEDEMATOSO.

### CONCEPTO Y ETIOLOGÍA.

- Es la situación de disminución del nivel de conciencia en el seno de un hipotiroidismo extremadamente severo (en el 95% de los casos de origen primario) en el que se dan 4 manifestaciones principales: coma, hipotermia, aumento de CK y la presencia de un factor precipitante del cuadro:
  - Un 35% de los pacientes tienen antecedente de proceso infeccioso, fundamentalmente respiratorio o urinario.
  - Susceptibles de intoxicación medicamentosa: amiodarona, beta-bloqueantes, litio, sedantes y tranquilizantes.
  - Situaciones que aumentan las necesidades energéticas: frío, cirugía, traumatismos, enfermedad aguda intercurrente.
  - Abandono del tratamiento sustitutivo de forma brusca.
  - Su incidencia es muy baja (menos de 300 casos en la literatura) y afecta con más frecuencia a mujeres de más de 50 años con una predilección por el periodo invernal.

### DIAGNÓSTICO.

- En el diagnóstico: hipotermia (en el 88% de los casos < 34,5°C), hipoxemia (80%), hipercarbia (54%), deterioro del nivel de conciencia, convulsiones (25%), bradicardia, cardiomegalia, en ocasiones derrame pericárdico, bajo gasto cardiaco, QT largo, hipotensión refractaria, anorexia, estreñimiento e impactación fecal, retención urinaria por atonía vesical, hiponatremia con o sin SIADH (excreción urinaria de sodio normal o aumentada con osmolalidad aumentada respecto a la plasmática).
- Complicaciones: pseudobstrucción o íleo paralítico, susceptibilidad a infecciones graves (sospechar en el caso de temperatura normal).

### TRATAMIENTO.

#### *Medidas generales.*

- Mantener en habitación a 20-25°C. Recalentar con mantas o suero fisiológico por SNG. Nunca calentar de forma activa



por la posibilidad de aumentar la vasodilatación periférica y desencadenar o empeorar hipotensión.

- Soporte ventilatorio.
- Remontar la TA si hipotensión.
- Si hipoglucemia poner suero glucosado.
- Restricción hídrica para la hiponatremia. Ojo con fluidoterapia. Si hiponatremia severa ( $<120$  mEq/L) administrar suero salino hipertónico más furosemida para forzar diuresis.
- Tratamiento antimicrobiano de infecciones concomitantes.

### **Glucocorticoides.**

- Hidrocortisona (Actocortina<sup>®</sup>, amp. 100, 500 y 1000 mg). Bolo inicial de 100 mg, seguido de 50 mg/6 horas. Ir disminuyendo dosis de forma progresiva en 24 horas (a razón de un 20-30% dosis previa) durante 7 días, luego si se confirma insuficiencia suprarrenal concomitante mantener dosis de sustitución (si niveles de pretratamiento de cortisol plasmático  $\geq 20$   $\mu\text{g/dL}$  o prueba de cosyntropina normal no se requiere sustitución).

### **Hormona tiroidea.**

- Monoterapia LT3 (ampollas de 10  $\mu\text{g}$ ): Bolo inicial de 10-20  $\mu\text{g}$ . Seguidos de 10  $\mu\text{g}$  cada 4 horas durante 24 horas. Posteriormente 10  $\mu\text{g}$  cada 6 horas durante 1-2 días.
- De elección: Terapia combinada LT3 + LT4 (ampollas de 500 mg): Bolo de 200 (ancianos)-400 (pacientes jóvenes)  $\mu\text{g}$  de LT4, seguido de 100  $\mu\text{g/d}$  IV, al tercer día 50  $\mu\text{g/d}$  VO o IV. Conjuntamente LT3 10  $\mu\text{g}$  / 8-12 h hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de T4.

### **EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.**

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



**Bibliografía.**

1. American Academy of Pediatrics; Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association; Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117(6):2290-303.
2. American Association of Clinical Endocrinologist. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2004; 8(6):457-69.
3. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. Pg. 209. En: Gardner DG, Shoback D. Greenspan's. *Basic and Clinical Endocrinology*. 2007. 8th Edition. McGraw Hill Ed.
4. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdes MJ, Carrasco R, Coronas I, Lopez-Ojeda J, Pacheco M, Garriga MJ, Garcia-Fuentes E, Gonzalez Romero S, C-Soriquer Escofet FJ. Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(12):449-53.
5. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Review: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8):4946-54.
6. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med*. 2005; 142(6):412-24.
7. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease. *JAMA*. 2004; 291(2):228-38.
8. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35(4):687-98,vii-viii.





**HIPERTIROIDISMO***Luque M, Álvarez F, García G***1. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.****ETIOLOGÍA DEL HIPERTIROIDISMO**

<b>AUTONOMÍA FUNCIONANTE DEL TIROIDES</b>	<b>TIROTOXICOSIS SIN AUTONOMÍA FUNCIONANTE TIROIDEA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Graves.</li> <li>- Bocio multinodular tóxico.</li> <li>- Adenoma tóxico.</li> <li>- Tumores productores de TSH y hCG (mola hidatiforme y coriocarcinoma).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiroiditis.</li> <li>- Tirotoxicosis facticia.</li> <li>- Struma ovarii / Teratoma.</li> <li>- Metástasis funcionantes de carcinoma folicular.</li> </ul>

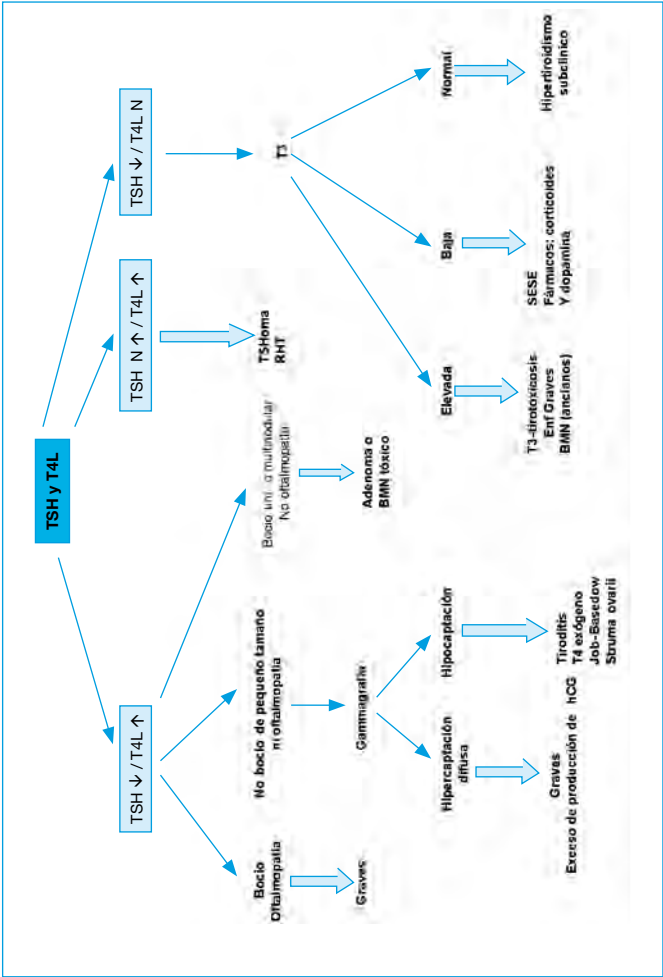
- Determinación de TSH: Niveles disminuidos en el hipertiroidismo primario, y aumentados o normales en el hipertiroidismo hipofisario. Si se sospecha este último caso se debe solicitar determinación de subunidad alfa para diferenciar el adenoma productor de TSH de la resistencia a hormonas tiroideas (en ésta hay un cociente molar [subunidad- $\alpha$  ( $\mu\text{g/L}$ ) / TSH ( $\text{mU/L}$ )  $\times 10$ ]  $<1$ ; sin embargo cocientes  $> 5,7$  son característicos de adenoma productor-TSH).
- Determinación de hormonas tiroideas (preferiblemente en forma libre): Se demostrará la elevación de la T4L en los casos de hipertiroidismo. Es posible la existencia de T4L normal con T3L elevada (T3 toxicosis) en casos de enfermedad de Graves o BMNT en ancianos.
- Anticuerpos antitiroideos: La determinación de Acs anti-TPO (peroxidasa tiroidea) pueden ser útiles en el diagnóstico



diferencial. Estos son positivos en la enfermedad de Graves hasta en el 75-80% de los casos. La determinación de TSI (anticuerpos anti-receptor TSH) son positivos en el 80-95% de los casos, aunque no son imprescindibles para el diagnóstico (de utilidad a la hora de suspender el tratamiento farmacológico con antitiroideos, ya que su positividad se asocia a persistencia de enfermedad, y en la mujer embarazada ya que se asocian a la presencia de un hipertiroidismo neonatal transitorio por su paso transplacentario).

- La gammagrafía con I-131, I-123 o Tc-99: En el bocio multinodular hiperfuncionante la imagen gammagráfica muestra una captación irregular con múltiples nódulos en diversos estados funcionales (calientes, templados y fríos), en el adenoma tóxico hay un solo nódulo que suprime al resto de la glándula y en la enfermedad de Graves la captación es homogénea y difusa en un tiroides globalmente aumentado de tamaño (al igual que en los tumores productores de TSH y hCG). En el caso de hipertiroidismo sin autonomía funcional del tiroides, la gammagrafía es hipocaptante o fría.





**Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo.**

RHT: resistencia a hormonas periféricas.

SESE: síndrome de enfermedad sistémica eutiroida.



## 2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES.

---

### ANTITIROIDEOS.

#### **Indicaciones y dosificación.**

- En Europa empleados como tratamiento de primera elección especialmente en menores de 50 años. Probabilidad de curación a largo plazo inferior al 50%.
- Dosis inicial para conseguir eutiroidismo: Metimazol (*Tirodrii® comp. 5 mg*) o carbimazol (*Neotomizol® comp. 5 mg*) 30-40 mg/d (se puede dar la dosis en una sóla toma al día) o propiltiouracilo (*PTU® comp. 50 mg*) 300-600 mg/d durante 6 semanas (1-2 comp/8 horas). Disminución posterior progresiva de dosis hasta mantener al paciente con la mínima dosis eficaz (5-10 mg de metimazol o carbimazol, o bien 50-200 mg PTU) para mantener los niveles de T4 dentro de la normalidad (la TSH puede mantenerse suprimida hasta 9 meses después de haber alcanzado el eutiroidismo).
- Dosis de mantenimiento: entre 12 meses y 18 meses. Tratamientos más prolongados no han demostrado una mayor tasa de remisiones.
- Se puede realizar un tratamiento con dosis altas de tionamidas suplementadas con L-T4, aunque no ha demostrado una mayor eficacia en cuanto a remisión de la enfermedad y existe un mayor riesgo de efectos secundarios.
- En embarazo se prefiere la administración de PTU por su menor paso placentario y posibilidad de teratogenia de metimazol (muy rara), manteniendo los niveles de T4 en el rango alto de la normalidad. Durante la lactancia no existe contraindicación de ningún antitiroideo.

#### **Efectos secundarios.**

- Reacciones alérgicas (rash cutáneo): 5%. No son motivo de suspensión del tratamiento, manejar con antihistamínicos. Agranulocitosis 0,5%: la mayoría en los 3 primeros meses y a dosis altas, aunque en el caso del PTU parece independiente de dosis. Suspender fármaco. Se recomienda tratamiento



con factores estimuladores de las colonias de granulocitos. Advertir al paciente ante la presencia de fiebre, odionofagia y úlceras orales de la necesidad de determinación de un recuento leucocitario y suspensión del tratamiento. Hepatotoxicidad (0,1-0,2%). Vasculitis con PTU.

- Los pacientes con bocio grande, enfermedad severa y títulos altos de anticuerpos anti-receptor TSH parecen tener más riesgo de recidiva.

### **Situaciones especiales.**

- Gestación: Usar PTU y mantener T4 en tercio superior del rango normal.
- Ambos fármacos pueden ser utilizados durante la lactancia al aparecer en concentraciones muy bajas en la leche materna.
- Infancia: tratamiento prolongado más de dos años dosis iniciales metimazol 0,4-0,6 mg/Kg/d o PTU 4-6 mg/Kg/d.

## **RADIOYODO.**

### **Indicaciones y administración.**

- De elección en EEUU en mayores de 20 años. Contraindicado: Embarazo y menores de 5 años. En niños > 5 años parece no existir riesgo con la administración de dosis altas de I131. Cobertura corticoidea en caso de oftalmopatía (40-60 mg/día prednisona con disminución en 10 mg cada 2 semanas durante 1-2 meses tras radioyodo). Si el paciente presenta oftalmopatía severa se prefiere tratar 1º ésta y administrar el radioyodo tras un año de estabilidad de la enfermedad.
- Normalizar función tiroidea con tionamidas en pacientes con mala tolerancia del hipertiroidismo y ancianos, suspendiendo el tratamiento al menos 7 días antes del radioyodo. En pacientes jóvenes se puede controlar la sintomatología con beta-bloqueantes.
- Si previo al radioyodo se ha administrado PTU, se debe incrementar la dosis en un 25% para evitar los efectos radorresistentes del fármaco.
- Se puede reiniciar el tratamiento con tionamidas 4 días



después para evitar fluctuaciones en función tiroidea, en aquellos pacientes con mal control previo del hipertiroidismo, y mantener al menos un mes, aunque no se ha demostrado una clara eficacia en relación a los pacientes a los que no se les administra. Otra opción es administrar litio (*Plenur*<sup>®</sup>) 900 mg/día durante 6 días comenzando el día en el que se administre el radioyodo.

### **Efectos secundarios y eficacia.**

- Eficacia: 80-90% eutiroideos en 6-8 semanas. Un 10-20% precisan una segunda dosis a los 6-12 meses.
- Tiroiditis postradioyodo con incremento del hipertiroidismo de forma transitoria a los 10-14 días de la administración de radioyodo. Manejar con beta-bloqueantes y AINEs.
- Hipotiroidismo 10-20% primer año, hasta un 60% a los dos años. Tasa de conversión a hipotiroidismo 2-3% anual.
- Cuidado con el hipotiroidismo transitorio (T4 baja que se normaliza luego). Es preciso reevaluar a los 6 meses para ver si es definitivo.

## **CIRUGÍA.**

### **Indicaciones y preoperatorio.**

- Bocios muy grandes con pacientes tóxicos, sobre todo jóvenes. Efectos 2º antitiroideos y contraindicación para la administración de radioyodo. Se puede realizar a partir del 2º trimestre del embarazo. De elección también en oftalmopatía severa (como alternativa administrar radioyodo y corticoides).
- Tiroidectomía total o subtotal.
- Tratamiento preoperatorio con yodo (*Lugol*<sup>®</sup>) 0,2 gr/d (35 mg de yodo por gota, dar entre V-X gotas/d desde 10-14 días antes de la cirugía).

### **Efectos secundarios.**

- Complicaciones: Hipoparatiroidismo 0-5%. Lesión nervio recurrente laríngeo 0-4%. Hipotiroidismo postquirúrgico depende de la extensión de la resección y tiempo de



evolución. Recidiva sobre el remanente tiroideo.

### TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.

- Beta-bloqueantes: Propanolol 10-40 mg/6 horas o atenolol 50-100 mg/12 horas.

### PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA OFTALMOPATÍA.

- Abstinencia tabáquica.
- Control función tiroidea.
- Libre administración de lágrimas artificiales y protección ocular (gafas de sol, cobertura nocturna).
- Dormir con la cabecera de la cama elevada.
- Los diuréticos son de utilidad en el caso de edema de partes blandas.
- Cobertura corticoide en la administración de  $I^{131}$ .
- Las reacciones inflamatorias agudas y oftalmopatía moderadas-severas requieren del manejo por oftalmología con dosis elevadas de corticoides orales o iv, radioterapia y cirugía orbitaria descompresiva.

## 3. MANEJO DEL HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO Y OTROS HIPERTIROIDISMOS.

---

- El hipertiroidismo subclínico se define por la existencia de TSH suprimida con hormonas periféricas dentro de la normalidad (distinguir entre origen endógeno y exógeno por sobredosificación de levotiroxina en el tratamiento del hipotiroidismo primario).
- Se deben descartar situaciones que se asocian a TSH disminuida como el síndrome de enfermedad sistémica eutiroidea o la administración de dopamina, dobutamina o glucocorticoides.
- La progresión de hipertiroidismo subclínico a clínico depende del grado de su presión y la etiología del mismo. En el BMN tóxico se estima en un 5% al año, siendo menor en la enfermedad de Graves.
- El tratamiento de la forma exógena se realiza disminuyendo



la dosis de levotiroxina hasta alcanzar cifras de TSH normales. El tratamiento de la forma endógena es más controvertido. Los pacientes con TSH  $<0,1 \mu\text{U/mL}$  de 60 o más años y mujeres postmenopáusicas, pacientes con enfermedad cardíaca o osteoporosis se beneficiarían del tratamiento, siendo de preferencia la administración de I131 en los casos de BMN tóxico o nódulos autónomos. Si no se cumplen estas condiciones, se realizará seguimiento cada 6 meses determinando TSH, T4 y T3 libre.

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

## 5. URGENCIAS TIROTÓXICAS.

---

### CRISIS CARDIACA.

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

### *Tratamiento.*

- Dosis altas de antitiroideos, seguidos de yodo, una hora después de la administración de tionamidas, (lugol, contrastes yodados) si existe urgencia.
- En casos menos graves sólo antitiroideos, seguido por radioyodo cuando se alcanza la normofunción.
- Beta-bloqueantes o/y dosis altas de digital, mayores a las habituales con cuidado de no producir intoxicación.





## **CRISIS TIROTÓXICA O TORMENTA TIROIDEA.**

### ***Concepto y diagnóstico.***

- Es una acentuación extrema de todos los síntomas de tirotoxicosis que se caracteriza por hipertermia, taquicardia y alteraciones neurológicas.
- Más frecuente en pacientes con hipertiroidismo sin tratamiento o con tratamiento ineficaz o inadecuado. Se suele precipitar por una cirugía, sepsis o infección y otras enfermedades agudas.
- Se debe a un aumento de la fracción libre de hormonas tiroideas secundario a la presencia de inhibidores de la unión a proteínas que se liberan en la enfermedad aguda precipitante.
- Criterios diagnósticos (ver tabla).

### ***Medidas generales de tratamiento.***

- Colocar al paciente en una habitación fresca y oxigenada.
- En caso de hipertermia usar paracetamol (nunca aspirina ni salicilatos ya que alteran la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas) o clorpromacina (Largactil®) 25-50 mg.
- Administración IV de vitaminas del complejo B. Soporte hidroelectrolítico (suero glucosalino o salino+glucosado).

### ***Dosis altas de antitiroideos.***

- Dosis inicial: 200-400 PTU/6-8 h o 20-40 MMI/6 h.
- Mantenimiento: 100 PTU/8 h o 10-20 MMI/8 h.
- Si el paciente no tolera la VO, colocar sonda nasogástrica para dar medicación, o usar preparaciones rectales (8 comprimidos de 50 mg de PTU en 90 cc de agua estéril), supositorios o preparaciones intravenosas (500 mg de MMI en SSF con un volumen final de 50 cc. Solución de 10 mg/mL que se pasa por filtro de 0,22 µm).



Criterios diagnósticos de tormenta tiroidea	
Parámetros diagnósticos	Puntuación
<b>Disfunción termorreguladora</b> <i>Temperatura (°C)</i> 37,2-37,7 37,8-38,2 38,3-38,8 38,9-39,3 39,4-39,9 ≥ 40	5 10 15 20 25 30
<b>Efectos sobre el SNC</b> Ausentes Leves (agitación) Moderados (delirium, psicosis, letargia) Severos (convulsiones, coma)	0 10 20 30
<b>Disfunción GI-Hepática</b> Ausente Moderados (diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal) Severos (ictericia inexplicada)	0 10 20
<b>Disfunción cardiovascular</b> <i>Frecuencia cardiaca (lpm)</i> 90-109 110-119 120-129 ≥ 130  <i>Fallo cardiaco congestivo</i> Ausente Leve (edemas pedios) Moderado (crepitantes bibasales) Severo (edema pulmonar)  <i>Fibrilación auricular</i> Ausente Presente	5 10 15 25  0 5 10 15  0 10
<b>Evento precipitante</b> Ausente Presente	0 10
<b>Puntuación:</b> ≥ 45: Altamente sugestivo de tormenta tiroidea; 25-44: alto riesgo de tormenta tiroidea inminente; < 25: diagnóstico de tormenta tiroidea improbable.	



**Yodo.**

- Tras una hora de comenzar el tratamiento con tionamidas, dosis altas de yodo (0,2-2 gr/d): Lugol VIII gotas/6 h vo, yoduro potásico V gotas/6 h vo o yoduro sódico 0,5-1 gr/12 h IV (lentamente). En casos de alergia al yodo: Litio (*Plenur*<sup>®</sup>) dosis de 300 mgr/8 h (Niveles terapéuticos: 0,6-1 mEq/L).
- Contrastes yodados como ipodato sódico (*Oragrafin*<sup>®</sup>) (1-3 g/en 2 dosis al día) o ácido yopanoico (*Colegraf*<sup>®</sup>) (1 g/8 h las primeras 24 h, seguido de 500 mg vo cada 12 horas) inhiben además la conversión periférica de T4 a T3.

**Coadyuvantes.**

- Propranolol (*Sumial*<sup>®</sup>), en ausencia de insuficiencia cardiaca, dosis de 40 a 80 mg/4-8 h o atenolol 50-200 mg en dos dosis al día. Si no es posible la VO, administrar Esmolol 50-100 µg/kg/min o propranolol bolo inicial de 0,5-1 mg en 10 minutos seguido de 1-3 mg en 10 minutos cada pocas horas dependiendo del contexto clínico.
- Dexametasona (*Fortecortín*<sup>®</sup>) 2 mg/6 h o hidrocortisona (*Actocortina*<sup>®</sup>) 50-100 mg/6-8h. Los glucocorticoides inhiben la liberación de hormona tiroidea, bloquean la conversión periférica de T4 a T3 y proporcionan soporte suprarrenal.

**Pronóstico y resolución.**

- Con la medicación anterior, la T3 sérica se normaliza en 24-48h.
- La dexametasona se disminuye progresivamente, los antitiroideos y el yodo se dejan hasta una normalización metabólica. En ese momento se va disminuyendo el yodo y se plantea tratamiento ablativo definitivo.
- La mortalidad se sitúa en un 20-30%.

**Bibliografía.**

1. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves'hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005; 154(5):489-98.
2. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998; 338(2):73-8.



3. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' oftalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000; 21(2):168-99.
4. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1):3-9.
5. Cooper DS. Drug therapy: antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005; 352(9):905-17.
6. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006; 35(4):663-86.
7. Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3):787-800.
8. Weetman AP. Medical progress: Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000; 343(17):1236-48.



## NÓDULO TIROIDEO Y CÁNCER DE TIROIDES

*Luque M, Álvarez F, García G*

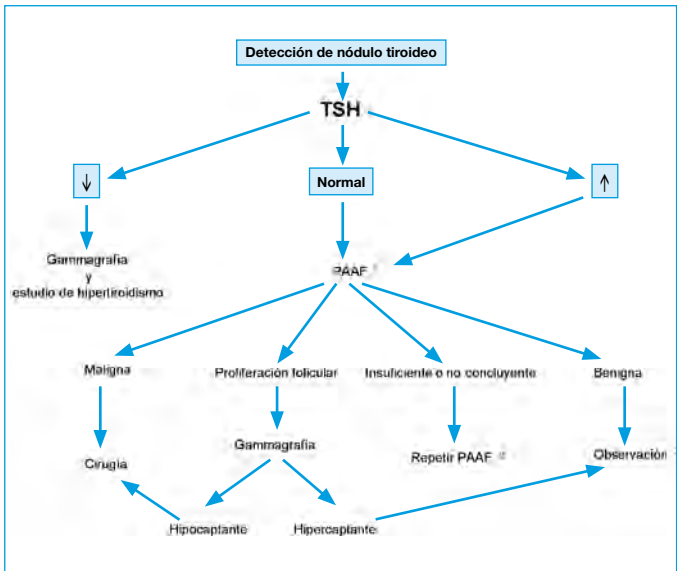
### 1. NÓDULO TIROIDEO.

CRITERIOS DE BENIGNIDAD-MALIGNIDAD		
	Benignidad	Malignidad
<b>Historia familiar</b>	BMN o bocio endémico	CMT o MEN 2 o cáncer de tiroides familiar
<b>Historia personal</b>	—	Radiación cervical (ca. papilar) Déficit de I (ca. folicular)
<b>Sexo</b>	Mujeres	Varones
<b>Edad</b>		> 70 años ó < 20 años
<b>Morfología</b>	—	- Tamaño > 4 cm. - Crecimiento rápido. - Consistencia dura. - Fijación a estructuras vecinas o adenopatías. - Disfonía, disfagia, disnea. - Metástasis a distancia.
<b>Analítica</b>	Acs antiTPO + Hipertiroidismo	Calcitonina ↑, CEA ↑ Normofunción o hipofunción tiroidea.
<b>Gammagrafía</b>	Hipercaptante	Hipocaptante
<b>Ecografía</b>	Quístico	Sólido o mixto
<b>PAAF</b>	Benigno. Coloide	Maligno. Sospechoso
<b>Respuesta T4</b>	Regresión o sin cambio	Aumento tamaño



**CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.**

- Su histología puede corresponder a:
  - Nódulos benignos (>95%).
    - a) Adenoma (folicular o de células de Hürthle).
    - b) Nódulo predominante en BMN.
    - c) Tiroiditis focal.
    - d) Agenesia de un lóbulo con hipertrofia del otro.
    - e) Quistes (coloide, tirogloso).
    - f) Hiperplasia de remanente quirúrgico.
    - g) Teratoma, lipoma o hemangioma.
  - Malignos (<5%): < 1% de nódulos hipercaptantes, 20% de los hipocaptantes.
- La PAAF es el método de mayor valor en el diagnóstico de los nódulos tiroideos, con una sensibilidad de 68-98% (media de 83%) y especificidad del 72-100% (media de 92%) en las distintas series.



### **Algoritmo de manejo del nódulo tiroideo.**

- <sup>1</sup> La realización previa de ecografía tiroidea nos permite delimitar las características del nódulo y la presencia de otros nódulos no palpables. La presencia de un nódulo mixto con más del 50% de contenido quístico, un nódulo de localización posterior o más de un nódulo sospechoso requeriría la realización de la PAAF mediante guía ecográfica. Características ecográficas de sospecha son la presencia de microcalcificaciones, la hipoecogenicidad, la presencia de halo irregular y el incremento de la vascularización intranodal.
- <sup>2</sup> Guiada por ecografía. Si la citología es repetidamente no concluyente y el nódulo es sólido derivar a cirugía. Si no es sólido observación o resección quirúrgica.
- <sup>3</sup> Si se produce crecimiento valorar nueva PAAF. Seguimiento cada 6-12 meses.

## **2. CÁNCER DE TIROIDES.**

---

### **CLASIFICACIÓN Y FRECUENCIA.**

- El cáncer de tiroides constituye < 1% de todas las neoplasias malignas, aunque es la neoplasia endocrina más frecuente. Según su forma histológica, se puede establecer la siguiente clasificación:
  - Carcinoma derivado del epitelio folicular:
    - a) Carcinoma papilar (75-80 %).
    - b) Carcinoma folicular (10-15%).
    - c) Carcinoma anaplásico (3-5%).
  - Carcinoma medular de tiroides (5%).
  - Otros (<1%): linfoma, sarcoma, teratomas, metástasis (mama, riñón, melanoma).

### **CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES.**

#### **Carcinoma papilar:**

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



***Carcinoma folicular:***

- Epidemiología: mujeres (2:1), 50-60 años, posible antecedente de déficit de yodo en la dieta.
- Histología: PAAF no útil para distinguir adenoma de carcinoma, ya que el carcinoma folicular se define por infiltración vascular o capsular.
- Comportamiento: extensión hematogena, supervivencia 75-85% a los 10 años.

***Carcinoma de células Hürthle:***

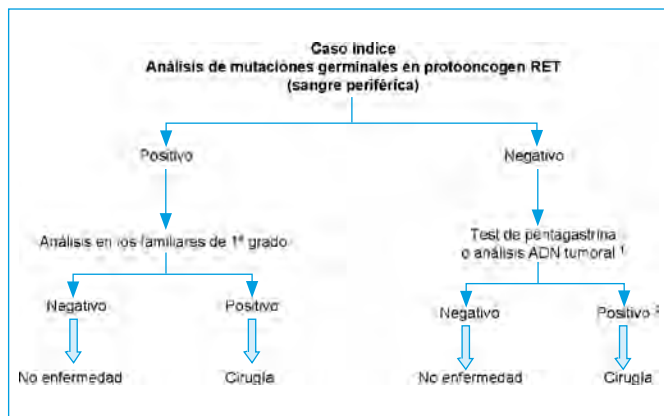
- Histología: variante poco frecuente de folicular, con células oxifílicas por alto contenido en mitocondrias.
- Comportamiento: más agresivo que el folicular, con peor respuesta a I131, supervivencia de 70% a los 10 años.

***Carcinoma medular de tiroides:***

- Histología: sustancia amiloide, calcificaciones densas, gránulos de calcitonina.
- Comportamiento: metástasis ganglionares o a distancia. Producción de sustancias: calcitonina, CEA, ACTH, CRH, cromogranina A.
- El 30% de las formas esporádicas y el 100% de las hereditarias presentan enfermedad bilateral o multifocal.
- Incluso en los pacientes con aparente carcinoma medular esporádico, se deben descartar la asociación con feocromocitoma e hiperparatiroidismo con la determinación de catecolaminas en orina de 24 horas y calcio plasmático.
- Un 20 % se presenta como formas familiares (MEN 2A, 2B o aislado); indicado estudio genético de mutaciones en el oncogén RET (cromosoma 10).







### Despistaje genético en familiares de 1º grado de pacientes con CMT esporádico.

- <sup>1</sup> Si no se dispone de pentagastrina la presencia de mutaciones somáticas en los codones 883 y 918 va en contra del cáncer familiar mientras que mutaciones en los codones 10 y 11 son sugestivas de enfermedad familiar.
- <sup>2</sup> Se pueden observar respuestas positivas en la prueba de pentagastrina en la hiperplasia benigna de células C. La edad de realización de la intervención quirúrgica depende del tipo de mutación.

- Peor pronóstico que papilar y folicular, pero mejor que anaplásico, con supervivencias de 65 % a los 10 años. Parece influido por la edad del paciente y el grado de extensión en el diagnóstico.
- Tratamiento: De elección la tiroidectomía total con linfadenectomía del compartimento central, seguido de tratamiento sustitutivo con levotiroxina. No indicado el radioyodo, rastreos con I-131 ni tratamiento supresor. La radioterapia convencional en cuello y mediastino podría estar indicada en pacientes con cirugía incompleta y aquellos con persistencia de hipercalcitoninemia. En casos de recidiva el tratamiento de elección es de nuevo quirúrgico. Escasa efectividad de la quimioterapia convencional en cuanto a aumento de la supervivencia. Los análogos de somatostatina y el interferón alfa tienen utilidad para disminuir los síntomas



relacionados con la enfermedad aunque no aumentan la supervivencia.

- Seguimiento: se realiza mediante la determinación de calcitonina y CEA a los 6 meses después de la cirugía. Se deben realizar pruebas de imagen como ecografía o TAC cervical y Rx tórax.

***Carcinoma anaplásico:***

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

***Linfoma:***

- Más frecuente en pacientes con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto previa. Contraindicada la cirugía inicialmente. Radioterapia y quimioterapia.



**ESTADIAJE del CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES**  
 (American Joint Committee on Cancer 6ª Edition, 2002)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T1:</b> &lt;2 cm.</li> <li>• <b>T2:</b> 2-4 cm.</li> <li>• <b>T3:</b> &gt;4 cm intratiroideo o con mínima extensión extratiroidea.</li> <li>• <b>T4a:</b> Extensión tejidos blandas subcutáneos, laringe, traquea, esófago o laríngeo recurrente.</li> <li>• <b>T4b:</b> Extensión fascia prevertebral o afectación vasos carotídeos o mediastínicos.</li> <li>• <b>Tx:</b> Tamaño desconocido intratiroideo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N0:</b> no afectación ganglionar.</li> <li>• <b>N1a:</b> Ganglios nivel VI.</li> <li>• <b>N1b:</b> Afectación resto compartimentos.</li> <li>• <b>Nx:</b> No evaluados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>M0:</b> No metástasis.</li> <li>• <b>M1:</b> metástasis a distancia.</li> <li>• <b>Mx:</b> No evaluadas.</li> </ul>
<b>Estadio</b>	<b>&lt; 45 años</b>	<b>≥ 45 años</b>
I	M0	T1
II	M1	T2
III		T3, N0 o N1a T1-2, N1a
IVA		T4a, N0 o N1 T1-3 N1b
IVB		T4b
IVC		M1



**TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE EPITELIO FOLICULAR.*****Tiroidectomía total:***

- En todos los pacientes es la cirugía de elección.
- En pacientes con bajo riesgo (carcinoma papilar <1 cm monofocal, bien diferenciado, variante no agresiva, sin historia de radiación cervical previa ni afectación ganglionar ni metástasis a distancia) es posible realizar lobectomía + istmectomía.
- Se realiza linfadenectomía si existen evidencias de afectación linfática. La realización de linfadenectomía profiláctica del compartimento central se mantiene en controversia.

***Rastreo corporal total:***

- No existe evidencia de la utilidad del RCT previo a la administración de una dosis ablativa de I<sup>131</sup>. Realizar siempre tras dosis ablativa.
- En el seguimiento de los pacientes parece más sensible la realización de tiroglobulina estimulada y ecografía cervical para la detección de persistencia/recidiva que el RCT.
- Preparación RCT diagnósticos:
  - Previamente suspender la tiroxina (T4) 4-6 semanas o bien mantener 2-4 semanas triiodotironina (T3) y suspender 2 semanas previas, para conseguir TSH > 25-30.
  - Debe indicarse asimismo una dieta pobre en yodo (10-14 días previos a la administración).
  - El RCT se puede realizar también con TSH recombinante humana (Thyrogen®). Se administran en 2 días sucesivos 0,9 mg/día vía i.m., administrando 4 mCi de I<sup>131</sup> el tercer día y realizando el RCT y determinación de tiroglobulina el 5º día.

***Tratamiento con I<sup>131</sup>:***

- Ablación postquirúrgica: Administrar a todos los pacientes salvo aquellos de bajo riesgo de recidiva y mortalidad (cirugía completa, no variante agresiva, unifocal, T≤1 cm N0M0, sin extensión extratiroidea). Su objetivo es eliminar posibles restos microscópicos de tumor y facilitar el seguimiento con



tiroglobulina.

- Se administra una dosis ablativa posteriormente a la cirugía (4-6 semanas) realizando un RCT tras su administración para descartar la existencia de metástasis a distancia. Determina también tiroglobulina (valor pronóstico). Se realiza sin tratamiento con levotiroxina para asegurar concentraciones elevadas de TSH o administrando T3 suspendiendo la misma 2 semanas antes del radioyodo.
- Dosis ablativa 50 -100 mCi
- Si metástasis: 100-200 mCi
- Dosis acumulativa peligrosa: 500 mCi, dosis máxima: 1000-1200 mCi.
- Efectos secundarios agudos: náuseas, sialoadenitis.
- Efectos a largo plazo: leucemia, carcinomas, infertilidad (generalmente transitoria); fibrosis pulmonar por radiación si metástasis pulmonares.
- El embarazo está contraindicado en 6 meses- 1 año siguientes al tratamiento.

#### ***Dosis supresiva con T4:***

- Hasta conseguir TSH suprimida (0,1-0,4 si bajo riesgo, <0,1 si alto riesgo), en general se necesitan 150-200 mg/día. Se inicia el tratamiento 2-3 días tras dosis ablativa de radioyodo.

#### ***Otros tratamientos en enfermedad persistente:***

- Quimioterapia: doxorrubicina sola o en combinación con cisplatino, en carcinomas indiferenciados que no responden a I<sup>131</sup> (respuestas parciales).
- Radioterapia convencional en caso de metástasis óseas dolorosas o compromiso neurológico.
- Cirugía de metástasis únicas (cerebrales, pulmonares, etc.,).



**SEGUIMIENTO EN FUNCIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA.**

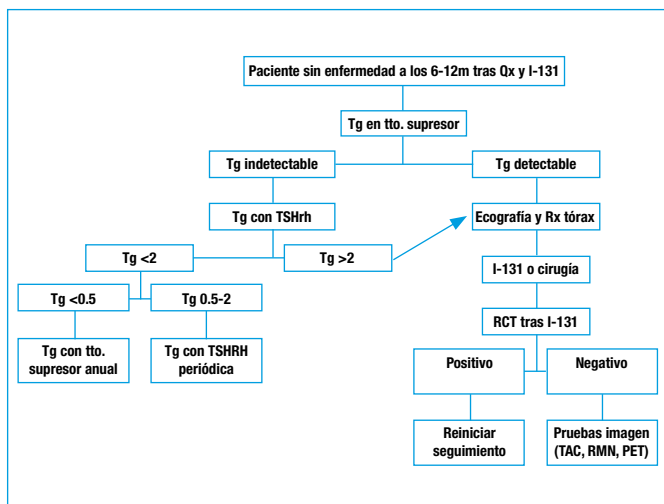
Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
T ≤ 1 cm NOMO monofocal sin afectación capsular	T1 (>1cm) NOMO o T2NOMO o T1NOMO multifocal	T3-T4, cualquier TN1 o M1

- A los 3 meses de la cirugía determinar perfil tiroideo para ajustar tratamiento supresor.
- A los 6-12 meses del tratamiento ablativo determinar niveles de Tg estimulada con TSHrh y realizar ecografía cervical. Algunos autores recomiendan en pacientes de alto riesgo realizar determinación tras suspensión de tratamiento con levotiroxina. Aquellos sujetos con Tg detectable en supresión no requieren determinación de Tg estimulada y se realizaran pruebas de imagen o tratamiento.
- Niveles de Tg estimulada indetectables con anticuerpos antitiroglobulina negativos sin alteraciones en las pruebas de imagen se consideran indicativos de remisión, procediéndose a la disminución de la dosis de levotiroxina manteniendo niveles de TSH en función del riesgo de recidiva, con determinación anual de Tg bajo tratamiento, anticuerpos antitiroglobulina, perfil tiroideo y ecografía cervical.
- Niveles de Tg > 2 ng/ml (o por encima del punto de corte institucional): Suspender levotiroxina y administrar dosis ablativa de I131 (si masa tumoral accesible a cirugía indicar resección con dosis ablativa posterior).
- Niveles de Tg 1-2 ng/ml: Repetir Tg estimulada en 6-12 meses. Si los niveles se hacen indetectables indican remisión. Si permanecen estables repetir determinación estimulada posteriormente. Si incremento administrar I<sup>131</sup> y/o cirugía.
- Algunos autores recomiendan en aquellos pacientes de alto riesgo la realización de RCT diagnósticos periódicos. En los pacientes con niveles de anticuerpos antitiroglobulina positivos se deben realizar RCT diagnósticos periódicos en



el seguimiento.

- Si el paciente presentara tiroglobulina elevada con RCT negativo tras radioyodo, se emplearán otras técnicas de imagen (TAC, PET, RMN...).
- La TSHrh sólo estaría indicada para administración terapéutica de radioyodo en pacientes con TSH suprimida por metástasis funcionantes, hipopituitarismo y situación médica grave que contraindique la situación de hipotiroidismo.



**Bibliografía.**

1. Botella-Carretero JI, Galán JM, Caballero C, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Quality of life and psychometric functionality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2003; 10(4):601-10.
2. Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Barrios V, Caballero C, García-Robles R, Sancho J, Escobar-Morreale HF. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2004; 11(2):345-56.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos TR, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16(2):1-33.
4. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, Doubilet PM, Evans DB, Goellner JR, Hay ID, Hertzberg BS, Intenzo CM, Jeffrey RB, Langer JE, Larsen PR, Mandel SJ, Middleton WD, Reading CC, Sherman SI, Tessler FN: Society of Radiologist in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologist in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005; 237(3):794-800.
5. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corrsmit E, Pereira AM, Romijn JA, Smit JWA. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66(1):58-64.
6. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004; 351(17):1764-71.
7. Leboulleux S, Baudin E, Travagli J-P, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(3):299-310.
8. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W; the European Thyroid Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(6):787-803.
9. Sánchez Franco F. Directrices para el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr*. 2005; 52(Suppl 1):23-31.





**TIROIDITIS***Luque M, Botella JI, Valero MA*

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

### **1. TIROIDITIS AGUDA, SUPURATIVA, PIÓGENA O BACTERIANA.**

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

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

- Es la causa más frecuente de dolor en la zona tiroidea y ocurre en un 5% de los pacientes con enfermedad clínica tiroidea.
- Etiología probablemente vírica, puesto que frecuentemente



va precedida de infección de vías respiratorias y es más frecuente en los meses de verano, coincidiendo con el pico de incidencia de las infecciones por enterovirus. Predisposición en pacientes con HLA del tipo Bw35.

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

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

---

- Esta forma de tiroiditis de causa autoinmune es indistinguible de la forma postparto excepto por la relación de esta última con el embarazo. Representan una forma subaguda de la tiroiditis de Hashimoto (se asocian a los mismos HLA) y suponen el 1% de todos los casos de hipertiroidismo. La forma postparto ocurre en un 10-15% de las embarazadas, y en hasta un 30-50% en la DM tipo 1.
- Clínica: Bocio indoloro, con el patrón trifásico típico de



hipertiroidismo – hipotiroidismo – normalización de la función tiroidea en una tercera parte de los pacientes. En la esporádica es más difícil encontrar el patrón completo.

- Función tiroidea: fase hipertiroidismo seguida de fase de hipotiroidismo y posterior normalización de la función tiroidea. El hipotiroidismo puede ser persistente en hasta un 20% de las formas esporádicas y hasta en un 50% de las formas postparto con el tiempo.
- Pruebas diagnósticas: anticuerpos antitiroideos positivos, VSG normal. Gammagrafía con captación abolida (gammagrafía “blanca” o hipocaptante). En casos de diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves en la forma postparto solicitar TSH-R-Ab ya que para hacer una gammagrafía hay que tomar precauciones (el  $I^{131}$  se excreta en la leche durante los 2-3 días siguientes a la prueba).
- Tratamiento con propranolol si la sintomatología del hipertiroidismo es importante. No están indicados los antitiroideos. En caso de hipotiroidismo tratar con levotiroxina durante 6-9 meses y luego suspender para comprobar si se normaliza la función tiroidea. Algunos autores abogan por el tratamiento con levotiroxina hasta el fin de deseos genésicos para evitar la presencia de un hipotiroidismo inadvertido en posteriores gestaciones.
- Frecuente recidiva postparto hasta un 70%. No está clara la tasa de recidivas en la forma esporádica.

#### **4. TIROIDITIS DE HASHIMOTO O LINFOCITARIA CRÓNICA.**

---

- Patogenia autoinmune con asociación a los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DR5. Más frecuente en pacientes fumadores y en regiones con exceso de ingesta de yodo. De hecho, es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las zonas yodo-suficientes (yodo urinario  $>100 \mu\text{g/L}$ ).
- Clínica: Bocio indoloro y firme, simétrico y ocasionalmente abollonado. Un 10% de los pacientes con hipotiroidismo presentan glándulas atróficas, lo que representa una fase



final de esta enfermedad.

- **Función tiroidea:** Puede diagnosticarse en fase eutiroidea, de hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con T4L normal) o de hipotiroidismo clínico. Ocasionalmente pueden presentar fases de hipertiroidismo alternando con el hipotiroidismo debido a la presencia de anticuerpos estimuladores (Hashitoxicosis).
- **Pruebas diagnósticas:** Anticuerpos antitiroideos positivos en títulos altos e infiltración linfocitaria del tiroides. De hecho los anticuerpos anti-TPO suelen estar presentes (en un 90%) a títulos muy altos, y son fijadores de complemento, produciendo citotoxicidad directa sobre los tirocitos. También aparecen positivos los anti-TG (20-50% de los pacientes). Ecografía que muestra una glándula hipoecoica.
- Una vez que aparece el hipotiroidismo el tratamiento es la levotiroxina oral en dosis sustitutivas. Indicación de tratamiento incluso en fase de hipotiroidismo subclínico, pues es frecuente la evolución a un hipotiroidismo franco. Si el bocio es muy grande se pueden probar dosis supresoras durante un período corto (6 meses) ya que puede disminuir en un 30% de los pacientes.
- Aunque el linfoma tiroideo es muy raro, la incidencia de éste aumenta en casi 70 veces en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. De ahí que sea obligada la PAAF de un nódulo predominante en estos pacientes.

## 5. TIROIDITIS FIBROSANTE, ESTRUMA O DE RIEDEL.

---

- Enfermedad muy rara, supone menos del 0,05% de los pacientes intervenidos de tiroides. Patogenia desconocida, puede asociarse a fibrosis retroperitoneal y mediastínica.
- **Clínica:** Bocio pétreo, por fibrosis de la glándula.
- **Función tiroidea:** Evolución a hipotiroidismo en un 25% de los casos.
- **Pruebas diagnósticas:** en un 65% de los pacientes pueden existir Acs antitiroideos positivos y se desconoce si son



causa o efecto de la enfermedad. Diagnóstico diferencial con carcinoma tiroideo (generalmente por biopsia quirúrgica).

- Tratamiento paliativo, con cirugía descompresiva. El tamoxifén y los corticoides no parecen eficaces aunque se han utilizado en algunos casos.

## 6. TIROIDITIS POR FÁRMACOS.

---

### **Amiodarona.**

- El 37,5% del comprimido de amiodarona está compuesto de yodo, aunque también presenta efectos sobre el metabolismo tiroideo inherentes al compuesto. Prolongada vida media debido a sus propiedades lipofílicas.
- Sujetos eutiroideos: Cambios agudos ( $\leq 3$  meses): Incremento TSH y  $\downarrow$  T3L. Cambios crónicos ( $> 3$  meses): TSH N, T4L  $\uparrow$  y T3L  $\downarrow$
- Hipotiroidismo por amiodarona:
  - Prevalencia: 5-20%.
  - Factores de riesgo: sexo femenino y autoinmunidad tiroidea.
  - Aparición a los 6-12 meses del inicio del tratamiento.
  - No es imprescindible la suspensión del tratamiento con amiodarona.
  - Tratamiento: Levotiroxina (comenzar con dosis bajas). Si se suspende amiodarona reevaluar a los 6 meses la necesidad de tratamiento salvo pacientes sintomáticos o embarazadas en las que se indica tratamiento con levotiroxina con reevaluación posterior.
- Hipertiroidismo inducido por amiodarona:
  - Tipo I (inducido por yodo):
    - Más frecuente en pacientes con BMN o Graves subyacente, y en zonas con ingesta deficiente de yodo.
    - Periodo de tratamiento con amiodarona  $< 2$  años.
    - Gammagrafía: Hiper o normocaptación (también puede cursar con hipocaptación).
    - Aumento vascularización tiroidea en ecografía doppler.



- Tratamiento: Retirar amiodarona si es posible, antitiroideos a dosis altas. Perclorato.
- Tipo II (tiroiditis inducida por amiodarona):
  - Periodo de tratamiento con amiodarona > 2 años.
  - Gammagrafía: Hipocaptación.
  - Vascularización normal o descendida en ecografía doppler.
  - Tratamiento: No es imprescindible suspender amiodarona. Prednisona (40-60 mg/1-2 meses con descenso progresivo posterior). Litio. Resolución espontánea.
- Si no hay respuesta a uno de los tratamientos asociar (antitiroideos o prednisona) añadir el otro ante la posibilidad de formas de patogenia mixta.
- Prevención y seguimiento de pacientes tratados con amiodarona: Perfil tiroideo y antiTPO basalmente. Perfil tiroideo a los 3 meses y posteriormente cada 3-6 meses.

### **Tiroiditis por interferón- $\alpha$ e IL-2.**

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

### **Litio.**

- La presencia de bocio e hipotiroidismo transitorio aparecen hasta en el 30% de los pacientes tratados con litio.
- El hipotiroidismo permanente es menos frecuente y se asocia con la presencia de autoinmunidad positiva, radiación



cervical o ingesta de yodo.

- El tratamiento del hipotiroidismo se realiza según pautas habituales. No es necesario suspender el tratamiento.
- La prevalencia de hipertiroidismo es menos frecuente (1,5-2,5%) y se ha descrito en el seno de tiroiditis, enfermedad de Graves y nódulos autónomos.
- Evaluar función tiroidea y autoinmunidad previo al inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses.

### Bibliografía.

1. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348(26):2646-55.
2. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician.* 2006; 73(10):1769-76.
3. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev.* 2001; 22(5):605-630.
4. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118(7):706-14.
5. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22(2):240-54.
6. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55(4):501-8.

## INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA ÓSEA Y DEL METABOLISMO DEL CALCIO

García G, Roa C, Peralta M

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

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

#### 1. Calcio total alterado con calcio iónico normal:

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

#### 2. Calcio iónico alterado con calcio total normal:

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





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



## HIPERCALCEMIA

*García G, Roa C, Peralta M*

Las causas más frecuentes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia tumoral, representando más del 90% de los casos.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERCALCEMIA

#### 1. Hipercalcemia mediada por PTH:

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

#### 2. Hipercalcemia tumoral.

#### 3. Hipercalcemia mediada por vitamina D:

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

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

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

#### 6. Miscelánea:

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



## 1. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (HPP).

- Es un trastorno muy frecuente en la población general y se caracteriza por hipercalcemia persistente secundaria a la excesiva producción de PTH por las glándulas paratiroides. Es la 1ª causa de hipercalcemia en el medio extrahospitalario.
- El 75% de los casos ocurren en mujeres y la edad media al diagnóstico es de 55 años. Es un trastorno raro en niños. Su incidencia anual se estima en torno a 0,1-0,3/1000 habitantes.

### **Etiología:**

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

### **Manifestaciones clínicas:**

- La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos



en el momento del diagnóstico, siendo la hipercalcemia un hallazgo casual. De todos modos, más del 50% de los pacientes refieren síntomas inespecíficos como cansancio y debilidad.

- *Manifestaciones renales:* cerca del 20% de los pacientes presenta nefrolitiasis, asociada a hipercalciuria y a la formación de cálculos de oxalato cálcico (aunque, sólo el 5% de los enfermos con litiasis renal cálcica presentan HPP). Puede encontrarse *nefrocalcinosis*, por depósito de calcio en el intersticio. Se ha descrito el desarrollo de Diabetes Insípida nefrogénica por resistencia tubular a la ADH.
- *Manifestaciones óseas:* la hipersecreción mantenida de PTH provoca una osteopenia difusa en la cuarta parte de los pacientes con HPP, que se asocia a un aumento del riesgo de fracturas en huesos largos y vértebras. La osteitis fibrosa quística ha disminuido en la actualidad gracias a los avances diagnósticos y terapéuticos; los signos radiológicos clásicos comprendían: resorción subperióstica en la cara radial de la 2ª falange, resorción de falanges distales, cráneo “en sal y pimienta”, erosión distal de las clavículas, quistes óseos.
- *Manifestaciones gastrointestinales:* estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia, úlcera péptica o pancreatitis aguda.
- *Manifestaciones neuro-psicológicas:* debilidad en miembros inferiores (de predominio proximal y con atrofia de fibras musculares tipo 2), astenia, somnolencia, dificultad para la concentración, trastornos de la memoria, cambios en la personalidad.
- *Manifestaciones cardiovasculares:* no está claro si la hipertensión arterial es más frecuente que en la población general.
- *Manifestaciones en relación con el nivel de hipercalcemia:* poliuria, polidipsia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estreñimiento.
- *Tormenta hiperparatiroidea:* es una crisis hipercalcémica grave amenazante para la vida, que cursa con confusión,



coma y parada cardiaca. Se desconocen los factores desencadenantes, pero se ha relacionado con sangrado dentro del adenoma, deshidratación o situación de estrés.

- La hipercalcemia grave ( $> 15$  mg/dL) provoca acortamiento del intervalo QT en el ECG.

### **Diagnóstico:**

- El diagnóstico se basa en la demostración de hipercalcemia persistente en presencia de niveles elevados de PTH.
- Otros hallazgos analíticos son la hipofosforemia, la hipercalciuria y la acidosis metabólica.
- Es preciso descartar que la hipercalcemia sea secundaria a fármacos: diuréticos tiazídicos y litio (si es posible, retirar esta medicación y revalorar al paciente en 3 meses).
- Solicitar:
  - *calcio plasmático* y su *fracción ionizada*,
  - *fósforo plasmático*,
  - *PTH*: se determina mediante IRMA. Rango de normalidad: 10-65 pg/ml. La PTH está ligeramente aumentada en los afro-americanos y en los ancianos.
  - En toda *valoración inicial* hay que solicitar:
    - 1) densitometría ósea,
    - 2) ecografía renal y/o radiografía simple abdominal (para descartar cálculos)
    - 3) calcio en orina de 24 horas
    - 4) aclaramiento de creatinina
    - 5) 25-OH-vitamina D (suele estar elevada o en límite alto)
  - Las pruebas de imagen que se utilizan para la localización de las glándulas afectadas antes de la cirugía son: la *ecografía tiroidea* y la *gammagrafía con Tecnecio-99 sestamibi*. También pueden detectarse mediante TAC o RM.

### **Tratamiento:**

- El único tratamiento curativo es la *cirugía*. En manos expertas, el éxito es de un 90-95% con una morbilidad y mortalidad bajas.
  - La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con



HPP sintomáticos o con complicaciones.

- La operación estándar consiste en la exploración intraoperatoria de las 4 glándulas paratiroides con extirpación de las patológicas. En caso de hiperplasia se realiza paratiroidectomía total con autoimplante en antebrazo o esternocleidomastoideo.
- Se tiende a realizar *paratiroidectomía mínimamente invasiva*. La operación se lleva a cabo en adenomas solitarios que han sido localizados mediante Tecnecio-99 sestamibi. Mediante anestesia local, se extirpa la glándula patológica sin explorar las restantes. Durante la operación se determinan los niveles de PTH antes y después de la extirpación. Si el descenso de PTH es mayor del 50% la operación ha terminado, en caso contrario es preciso realizar una exploración completa del cuello.
- Un 5-10% de los pacientes operados presenta HPP persistente o recurrente tras la primera cirugía. En ellos se debe intentar localizar la lesión antes de una nueva cirugía, si es posible con técnicas no invasivas. Dentro de las técnicas invasivas tenemos la arteriografía, muestreo venoso selectivo, ecografía intraoperatoria o determinación intraoperatoria de PTH. Deben ser remitidos a centros de referencia
- Dado que el HPP se trata de una enfermedad crónica, en general no grave, con posibles complicaciones tardías, existe controversia en la indicación de cirugía en pacientes asintomáticos. A continuación se expone el consenso alcanzado por el Grupo de Trabajo de Hiperparatiroidismo Primario Asintomático (Abril 2002).

### INDICACIONES DE CIRUGÍA DEL HPP EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

1. Calcio sérico mayor de 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad.
2. Calciuria mayor de 400 mg/24 horas.
3. Reducción del aclaramiento de creatinina más de un 30% comparado con sujetos de la misma edad.



### INDICACIONES DE CIRUGÍA DEL HPP EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS

4. Densidad ósea en columna lumbar, cadera y radio distal inferior en más de 2,5 desviaciones estándar a la media ajustada por pico de masa ósea ( $t\text{-score} < 2,5$ ).
5. Edad inferior a 50 años.
6. Pacientes que demandan cirugía, aquellos en los que es imposible un seguimiento adecuado o con enfermedades de base que compliquen el manejo.

- La presencia de síntomas neuro-psicológicos o historia previa de menopausia precoz en pacientes sin ninguno de los anteriores criterios pueden ser indicación de cirugía dependiendo de cada caso particular.
- *Los pacientes que no se someten a cirugía* deben ser revalorados clínicamente cada 6 meses. Se debe hacer un seguimiento de los niveles de calcio, creatinina y PTH. Es preciso realizar una densitometría ósea cada año. Se les debe recomendar una ingesta abundante de líquidos para evitar la deshidratación y una dieta no excesiva en calcio (1000-1200 mg por día) y suficiente aporte de vitamina D (400-600 UI al día). Realizar actividad física regular para evitar la resorción ósea. Se deben evitar la tiazidas y el litio.

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

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

#### **Tratamiento farmacológico:**

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



hipercalcemias de otras etiologías. Puede ser el tratamiento de elección, particularmente en pacientes con osteopenia que no tengan indicación quirúrgica.

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

## 2. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR BENIGNA.

---

- Trastorno hereditario que se caracteriza por hipercalcemia de larga evolución con excreción renal de calcio normal y niveles de PTH elevados o inapropiadamente normales. Herencia autosómica dominante. Se debe a una insensibilidad de las glándulas paratiroides a la calcemia, secundaria a una mutación heterocigota en el gen del receptor sensible al calcio (CaSR).
- Cursa con Aclaramiento Calcio/Creatinina  $<0,01$  (En HPP es típicamente  $>0,02$ ).
- La cirugía está contraindicada, ya que la hipercalcemia persiste tras la paratiroidectomía.
- En los casos homocigóticos, se produce el *HIPERPARATIROIDISMO GRAVE NEONATAL* que es un trastorno letal, con calcio  $>16$  mg/dl y que requiere una paratiroidectomía de emergencia.

## 3. HIPERCALCEMIA TUMORAL.

---

- La hipercalcemia es la alteración metabólica más común asociada a enfermedades neoplásicas.





- Se presenta en un 10-20% de los pacientes oncológicos.
- Representa la primera causa de hipercalcemia en el medio hospitalario.

#### HIPERCALCEMIA POR TIPO DE CÁNCER Y FRECUENCIA

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

#### **Tipos de hipercalcemia inducidas por cáncer:**

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

#### **Factores potenciadores:**

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

#### **Diagnóstico:**

- Habitualmente los síntomas de malignidad ya son evidentes cuando se presenta la hipercalcemia en un paciente



oncológico. La aparición de hipercalcemia es un dato de mal pronóstico.

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

### **Tratamiento:**

#### 1. *Restablecimiento del volumen extracelular:*

- *Suero Salino 0,9%* de 2500 a 4000 ml/día. Al principio 1000-2000 ml en las 2 primeras horas. Conseguir balance positivo de al menos 2 litros/día. Monitorizar diuresis y presión venosa central. Reposición de potasio y magnesio según se precise. (En caso de estar contraindicada la sobrecarga de volumen, plantear la hemodiálisis).
- Diuresis forzada con *furosemida (Seguril®)* 20-40 mg/6-12 horas/día iv tras la reposición salina. Monitorización de potasio cada 6-12 horas. Si más de 10 horas de tratamiento, monitorizar también el magnesio.
- Reposición de pérdidas:
  - magnesio 15 mg/hora de solución iv (*Sulmetín Iny Venoso®*),
  - potasio 10-20 mEq por cada litro de salino infundido.

#### 2. *Tratamiento específico para disminuir la reabsorción ósea:*

- **Bifosfonatos:** su efecto comienza a las 48 horas y duración hasta 7 días. Se utiliza cuando calcemia  $>12,5$  mg/dL.
  - *Clodronato disódico (Bonefos®):* una ampolla de 300 mg en 500 ml de SSF 0,9% o SG 5% a pasar en 2-6 horas. Dosis de 5 mg/kg/día siempre que el calcio sérico  $>12$  mg/dl. Se mantiene el tratamiento iv durante 3 días



consecutivos. Cuando se ha normalizado la calcemia, se pasa a vía oral: 800 mg/12 horas.

- *Pamidronato disódico (Linoten<sup>®</sup>, Aredia<sup>®</sup>, amp. de 15, 30, 60 y 90 mg)*: más potente que el anterior, debe diluirse para su infusión en una solución libre de calcio (SSF 0,9% o SG 5%) y administrarse de forma lenta. La velocidad de infusión no debe exceder nunca los 60 mg/h (1 mg/min) y la concentración en la solución no debe sobrepasar de 90 mg/250 ml. Normalmente se administra una dosis única de 90 mg en 2-3 horas en 250 ml. No repetir dosis hasta pasados 7 días. En pacientes con mieloma múltiple y pacientes con hipercalcemia inducida por tumor, se recomienda no exceder de 90 mg en 500 ml durante 4 horas. En general, se administran: 30 mg si calcio <12; 60 mg si calcio entre 12-13,5; 90 mg si calcio >13,5.
- *Ácido zoledrónico (Zometa<sup>®</sup>)*: es el más potente, con posible efecto antitumoral. Infusión de 4 mg i.v. a pasar en 15 minutos. Duración mayor del control del calcio.
- **Corticoides**: eficaces en la hipercalcemia secundaria a neoplasias osteolíticas, intoxicación por vitamina D y enfermedades granulomatosas. Tardan 3-5 días en actuar.
  - *Metilprednisolona*: bolo inicial de 1 mg/kg, seguido de 20 mg/6h iv.
  - *Prednisona*: 10-30 mg/día vía oral.
- **Calcitonina**: 4-8 UI/kg sc o im, repitiendo cada 6-12 h. Su acción comienza a las 2-3 horas. Se reserva para los casos de hipercalcemia grave (Ca >15 mg/dL), ya que es más rápida que los anteriores fármacos (disminuye el calcio sérico de 1-2 mmol/hora). Eficaz en el 60-70% de los pacientes. Taquifilaxia en 2-3 días.
- **Mitramicina (Mithracine<sup>®</sup>)**: 15-25 µg/kg en 500 ml de SSF 0,9% en infusión iv a pasar en 3-6 h. Comienzo de acción a las 12 horas, nadir a las 48. Se reserva para pacientes con hipercalcemia tumoral refractaria a otros tratamientos, por su elevada toxicidad a nivel de médula ósea, hígado y riñón. No está comercializada en España, requiere trámites de importación como Medicación Extranjera o Uso



Compasivo.

- **Fósforo oral:** de 250-500 mg/6 horas para inhibir la absorción de calcio. Mínimo riesgo de calcificaciones metastásicas a diferencia del fósforo administrado iv. La diarrea limita su uso a altas dosis.
  - **Nitrato de Galio** (*Ganite*<sup>®</sup>): 200 mg/m<sup>2</sup> en 1000 ml de SSF 0,9% o G5% a pasar en 24 horas 5 días consecutivos. Toxicidad renal. No comercializado en España, requiere importación.
3. *Tratamiento de mantenimiento:*
- **Etidronato sódico** (*Difosfen*<sup>®</sup>, *Osteum*<sup>®</sup>): 400 mg/día vo. iniciando el tratamiento tras la última dosis iv de otro bifosfonato. Duración máxima del tratamiento: 90 días.
  - Asegurar la movilidad del paciente.
  - Adecuada hidratación.



## HIPOCALCEMIA

García G, Roa C, Peralta M

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

### 1. ETIOLOGÍA.

#### a) Precipitación extravascular del calcio iónico:

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

#### b) Precipitación intravascular del calcio iónico:

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



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

**d) Alteraciones de la PTH:**

- *Hipoparatiroidismo adquirido:*
  - Post-quirúrgico: es la causa más frecuente de hipoparatiroidismo. Puede ocurrir tras la cirugía de las paratiroides, del tiroides o en cualquier otra operación cervical. El hipoparatiroidismo resultante puede ser transitorio, definitivo o intermitente.
  - Autoinmune: como parte del Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo I, caracterizado por candidiasis en la infancia, que se sigue de hipoparatiroidismo y más tarde de insuficiencia adrenal en la adolescencia. Herencia autosómica recesiva, mutación en el gen AIRE. Cursa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y calcitriol y PTH bajos.
  - Afectación de las glándulas paratiroides por enfermedades infiltrativas: granulomas, metástasis, enfermedad de Wilson, hemocromatosis.
  - Irradiación de las glándulas paratiroides (p. e. tras la administración de Iodo 131).
- *Hipoparatiroidismo congénito:*
  - Hipocalcemia autosómica dominante: por mutación del gen del receptor de calcio, se caracteriza por hipocalcemia ligera-moderada, excreción urinaria de calcio elevada y PTH ligeramente disminuida.
  - Síndrome de DiGeorge: agenesia de las glándulas paratiroides por desarrollo incompleto de los arcos branquiales, que se acompaña de hipoplasia tímica, malformaciones cardíacas y faciales y alteraciones en el desarrollo psicomotriz. Se debe a una delección en el brazo corto del cromosoma 22. (Se ha descrito la agenesia aislada de las glándulas paratiroides en una familia por afectación del cromosoma 6).



- Hipoparatiroidismo familiar por mutación en el gen de la PTH, resultando una molécula defectuosa. Herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X.
- *Pseudohipoparatiroidismos*: defectos genéticos en el sistema de la adenilato ciclasa del receptor para PTH.
  - *Tipo 1a*: por mutación en la subunidad  $\alpha$  de la proteína estimuladora de la unión del nucleótido guanina ( $Gs\alpha$ ). Herencia autosómica dominante. Los pacientes presentan talla corta, cara redondeada y braquidactilia (*Osteodistrofia hereditaria de Albright*). Cursa con hipocalcemia (la tetania suele ser el primer signo de presentación), hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo secundario. Existe resistencia a otras hormonas: TSH, gonadotropinas y glucagón. Se denomina *pseudo-pseudohipoparatiroidismo* a la presencia de las malformaciones óseas sin hipocalcemia.
  - *Tipo 1a con pubertad precoz*: por mutación termosensible de la proteína  $Gs\alpha$ . La proteína es inactiva a temperatura corporal, pero estable a 32°C, por lo que en los testículos no hay resistencia a las gonadotropinas.
  - *Tipo 1b*: cursa con hipocalcemia pero sin malformaciones óseas. Se ha sugerido que la resistencia a la PTH sólo aparece a nivel renal.
  - *Tipo 2*: hipocalcemia con fenotipo normal. Excreción urinaria de AMPc aumentada. Posible resistencia intracelular al AMPc.
- *Alteraciones del metabolismo del magnesio*:
  - Hipomagnesemia (Mg <0,8 mEq/l): provoca resistencia a la PTH y disminución de su secreción. Principales causas: malabsorción, alcoholismo crónico, sueroterapia intravenosa prolongada, fármacos (cisplatino, aminoglucósidos). La hipocalcemia no puede ser corregida con la administración de calcio, DEBEN RECIBIR MAGNESIO.
  - Hipermagnesemia (Mg >5 mEq/l): produce hipocalcemia por la supresión de la secreción de PTH. Descrita en mujeres con eclampsia tratadas con sales de magnesio.



- e) **Hipovitaminosis D:** cursa con hipocalcemia e hipofosfatemia:
- Pobre ingesta o malabsorción de vitamina D.
  - Escasa exposición a la luz solar.
  - Tratamiento anti-epiléptico prolongado.
  - Disminución de la 25-hidroxilación por enfermedades hepáticas.
  - Disminución de la 1-hidroxilación por enfermedades renales.
  - Raquitismo dependiente de vitamina D: *tipo 1* por formación defectuosa de 1,25-OH vitamina D; *tipo 2* por resistencia periférica a la vitamina D.
- f) **Miscelánea:**
- *Sepsis y grandes quemados:* por resistencia a la PTH, disminución de la secreción de calcitriol y PTH y presencia de hipomagnesemia.
  - *Envenenamiento por fluor.*

## 2. CLÍNICA.

---

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

## 3. DIAGNÓSTICO.

---

- a) **Primer paso:** confirmar la hipocalcemia. Medir: proteínas con albúmina y calcio iónico.





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



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

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

#### 4. TRATAMIENTO.

##### a) Hipocalcemia leve-moderada asintomática:

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

##### b) Hipocalcemia sintomática:

- Administración intravenosa de sales de calcio: 200-300 mg de calcio elemento en 10-20 min, diluido en suero salino o glucosado (2-3 ampollas de gluconato cálcico al 10%; 1 amp. = 10 ml = 93 mg de calcio = 4,65 mEq). Conviene monitorizar al paciente durante la administración y el ritmo de infusión no debe ser más rápido (riesgo de parada cardiaca).
  - Posteriormente, se administra calcio en infusión continua a 1-2 mg/kg/hora, a pasar en 6-8 h en soluciones muy diluidas.



EQUIVALENCIAS DEL CALCIO				
Preparado	Sal	Calcio elemental		
		Carbonato cálcico	1g	19,9 mEq
Cloruro cálcico	1g	13,6 mEq	273 mg	6,80 mmol
Acetato cálcico	1g	12,6 mEq	253 mg	6,30 mmol
Citrato cálcico	1g	10,5 mEq	211 mg	5,26 mmol
Gluconato cálcico	1g	4,65 mEq	93 mg	2,32 mmol
Gluceptato cálcico	1g	4,08 mEq	82 mg	2,04 mmol
Glubionato cálcico	1g	3,29 mEq	66 mg	1,64 mmol

- Si fuera preciso administrar bicarbonato o fosfato, se hará por una vía intravenosa distinta para evitar la formación de sales insolubles.
- En los pacientes en diálisis, el calcio se puede añadir al líquido de diálisis.
- Hacer determinaciones de calcio frecuentes.
- En los niños, la dosis es de 2 mg/kg de calcio elemental.
- Desde el inicio (y siempre que el paciente tolere vía oral) administrar simultáneamente calcio (1-3 g/d) y calcitriol (*Rocaltro*® 0,25-0,5 µg/d) vía oral.
- En caso de hipocalcemia resistente al tratamiento en 24 h: administrar sulfato de magnesio 2 g (16 mEq) iv a pasar en 10-20 min diluidos en 100 ml de glucosado 5%, seguido de 1 g/hora hasta alcanzar una concentración sérica de magnesio de 0,8 mEq/l.
  - La administración de magnesio puede iniciarse de forma empírica, antes de conocer si existe realmente hipomagnesemia, siempre que la función renal sea normal (lo que permite excretar el exceso de Mg).
  - En los alcohólicos y en los pacientes con malabsorción crónica con hipocalcemia resistente al tratamiento, puede ser necesaria la administración de magnesio, aun presentando una concentración de magnesio sérico normal, por existir déficit tisular del mismo.



**c) Hipocalcemia crónica:**

*Hipoparatiroidismo:*

- Tratamiento de por vida, salvo en los casos de hipoparatiroidismo intermitente.
- Las dosis deben individualizarse para cada paciente. Los objetivos del tratamiento son el alivio de los síntomas y mantener la calcemia en el límite bajo de la normalidad (8,0-8,5 mg/dl) para evitar la hipercalciuria y el riesgo de desarrollar nefrolitiasis, nefrocalcinosis o insuficiencia renal crónica.
- Conviene determinar la calcemia una vez por semana hasta conseguir la estabilidad. A partir de entonces: valorar calcemia, fosfatemia, calciuria y función renal cada 4-6 meses, para ajuste del tratamiento.
  - Dieta libre en calcio y pobre en fósforo para evitar la hiperfosfatemia.
  - Administración de calcio vía oral: dosis inicial de 1500-2000 mg de calcio/día: *Caosina*<sup>®</sup> sobr. 2,5 g (eq 1g Ca); *Natecal*<sup>®</sup> comp. (eq 600 mg Ca); *Mastica*<sup>®</sup> comp. 1260 mg (eq 500 mg Ca); *Calcium Sandoz Forte*<sup>®</sup> (300 mg de carbonato cálcico/2,94 g de glubionato cálcico)...].
  - Administración de vitamina D vía oral: si la respuesta al tratamiento con calcio es insuficiente. Calcitriol 0,5-1 µg/d (*Rocaltrol*<sup>®</sup> caps. 0,25, 0,5 µg). Durante el embarazo, los requerimientos de calcitriol pueden duplicarse o triplicarse. Durante la lactancia, hay que disminuir la dosis de calcitriol, ya que la prolactina estimula su producción endógena.
  - En algunos casos es posible el control de la hipocalcemia mediante el uso de una tiazida + dieta pobre en sal.
  - Si persiste la hiperfosfatemia una vez corregida la hipocalcemia: añadir hidróxido de aluminio.
  - Perspectivas futuras: transplante de tejido paratiroideo, hormona paratiroidea humana sintética en una dosis subcutánea al día.

*Pseudohipoparatiroidismo:*

- Existe menor riesgo de hipercalciuria.
- Precisa menos dosis de vitamina D: calcitriol 0,25-0,5



$\mu\text{g}/\text{d}$  o colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) 50000 UI/3 veces semanales.

#### Hipovitaminosis D:

- Requieren dosis menores de vitamina D que en el caso de hipoparatiroidismo.
  - Equivalencias de dosis y preparados: COLECALCIFEROL: 1  $\mu\text{g}$  = 40 UI. Vitamina D<sub>3</sub> *Berenguer*<sup>®</sup>-sol 1 gota = 67 UI, Vitamina D<sub>3</sub> B.O.N.<sup>®</sup> amp. (200.000 UI/mL). CALCIFEDIOL: 1  $\mu\text{g}$  = 60 UI. *Hidroferol*<sup>®</sup> gotas: 1 gota = 4  $\mu\text{g}$  = 240 UI. *Hidroferol*<sup>®</sup> ampollas bebibles 16.000 UI, *Hidroferol choque*<sup>®</sup> amp. bebibles 180.000 UI (3 mg).

PREPARADOS DE VITAMINA D			
	Colecalciferol	Calcifediol	Calcitriol
Forma	Vitamina D <sub>3</sub>	25-OH-vit D <sub>3</sub>	1,25-OH <sub>2</sub> -vit D <sub>3</sub>
Normocalcemia	4-8 sem	2-4 sem	0,5-1 sem
Persistencia del efecto	6-8 sem	4-12 sem	0,5-1 sem
Dosis habitual diaria	1.000-6.000 UI	4.000-16.000 UI	0,25-2 $\mu\text{g}$

- Todo paciente en tratamiento con vitamina D o algún metabolito, debe recibir un suplemento de calcio (1,5-2 g/d).
  - Osteomalacia con absorción intestinal normal de vitamina D: colecalciferol oral de 1.000 a 6.000 UI / día durante 4-8 semanas de tratamiento, o calcifediol 16.000 UI / 48 h manteniendo tratamiento según respuesta terapéutica con niveles de vitamina D o calcifediol 180.000 UI (choque) / 48h / 1-3 dosis.
  - Si malabsorción colecalciferol 40.000 UI / día vía oral o administración parenteral de colecalciferol (prevención 200.000 IU IM / 6 meses; déficit establecido 10.000 UI / día que equivale a una ampolla de 200.000 UI IM / 3 semanas monitorizando los niveles con precaución). Calcifediol oral dosis 16.000 UI / 24-48 h y ajustar según



niveles de 25-OH-vit D sérica. Si no responden pasar a colecalciferol parenteral.

- En la insuficiencia renal y en el raquitismo dependiente de vitamina D: calcitriol (*Rocaltro*<sup>®</sup> caps. 0,25, 0,5 µg) 0,5-3 µg/d.



**OSTEOPOROSIS**

García G, Roa C, Peralta M

**1. Concepto.****Definiciones (Organización Mundial de la Salud)**

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

- La osteoporosis es una alteración esquelética que se caracteriza por la pérdida de masa ósea, la alteración de la microarquitectura del hueso y el aumento del riesgo de fracturas. Las fracturas pueden ocurrir en ausencia de traumatismo o con traumas de baja intensidad.
- El riesgo relativo de fractura aumenta en 1,5 por cada desviación estándar por debajo del pico de masa ósea media.
- Es una enfermedad muy prevalente. En España afecta al 35% de mujeres mayores de 50 años y al 52% en las mayores de 72 años. Se espera un incremento de los casos en las próximas décadas debido al envejecimiento poblacional.

**2. ETIOLOGÍA.**

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



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

### 3. DIAGNÓSTICO.

- La presencia de una fractura sin traumatismo previo o ante mínimo trauma es diagnóstica de osteoporosis sin necesidad de confirmar la pérdida de masa ósea.
- **Radiografía simple de columna dorso-lumbar**: disminución de la densidad ósea en los cuerpos vertebrales, apareciendo la cortical como una fina línea densa (patrón “en marco de cuadro”). Vértebras en cuña, bicóncavas, fracturas por compresión.





- **Radiografía simple antero-posterior de pelvis y mano:** ensanchamiento medular con adelgazamiento cortical.
- **Absorciometría energética dual con rayos-X (densitometría ósea):** es el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis y para la monitorización de la eficacia del tratamiento. Produce mínima radiación y es muy precisa.
  - Lugares de medición:
    - Columna lumbar (L1-L4) y cadera (cadera total o cuello femoral y trocánter).
    - Antebrazo: cuando la medición de la columna o la cadera no es posible. Útil en el hiperparatiroidismo.
  - Situaciones que pueden falsear los resultados: osteomalacia, osteoartritis en la región estudiada, calcificación de las partes blandas, laminectomía, uso de contrastes radiológicos, fractura previa en la región, escoliosis severa, obesidad o ascitis, deformidades vertebrales.
- **Ecografía de rótula y calcáneo:** puede ser una buena alternativa a la densitometría en el futuro.
- **Marcadores bioquímicos:** son indicadores de los procesos de formación y resorción ósea.
  - No son útiles para el diagnóstico ni para el screening de las osteoporosis.

#### Indicaciones de la densitometría para el *screening* de osteoporosis

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



### Marcadores bioquímicos

#### I. Formación ósea (actividad osteoblástica):

- Fosfatasa alcalina específica del hueso.
- Osteocalcina.

#### II. Resorción ósea:

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

- Utilidad de los marcadores:

1. Predicción del riesgo de fractura: el incremento del recambio óseo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fracturas.
2. Control de la eficacia del tratamiento: cuando el tratamiento resulta eficaz se produce una disminución de los marcadores de resorción ósea a las 4-6 semanas y de los marcadores de formación a los 2-3 meses.

## 4. PROTOCOLO DE ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS.

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



## 5. SEGUIMIENTO.

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

## 6. TRATAMIENTO.

### a) Tratamiento no farmacológico:

- *Dieta:*
  - las mujeres post-menopáusicas deben ingerir 1500 mg de calcio/día, por lo que se recomiendan suplementos de calcio en torno a 500-1000 mg/d,
  - la ingesta diaria de vitamina D recomendada es de 800 UI/día. Las personas con malabsorción intestinal o en tratamiento antiepiléptico requieren cantidades mayores,
  - adecuada ingesta de proteínas y calorías para evitar la malnutrición.
- *Ejercicio:* como mínimo 30 minutos al día, 3 veces por semana. El tipo y la intensidad del ejercicio dependerá de las características de cada paciente. El ejercicio más beneficioso es el aeróbico con desplazamiento. Recomendar el aumento de la actividad de la vida cotidiana.
- *Abstinencia tabáquica.*
- *Otras recomendaciones:* evitar la ingesta excesiva de alcohol y los hábitos de vida sedentaria, vigilar tratamientos



con fármacos que pueden favorecer las caídas (hipnóticos, antihipertensivos, antidiabéticos).

**b) Tratamiento farmacológico:**

- **Indicaciones:** pacientes seleccionados por criterios densitométricos de osteoporosis (T-score <-2,5 DE). La intervención en pacientes de menor riesgo (osteopenia) no está adecuadamente establecida.
- **BIFOSFONATOS:**
  - son fármacos anticatabólicos potentes aprobados en osteoporosis, enfermedad de Paget e hipercalcemia tumoral. Tras los datos del *Women's Health Initiative*, los bifosfonatos han sustituido a la terapia hormonal sustitutiva como tratamiento de primera línea en la osteoporosis.
  - Se deben tomar en ayunas, con un vaso de agua del grifo (no mineral), separado al menos 30 minutos del desayuno u otros medicamentos y permaneciendo en ortostatismo al menos 30 minutos a fin de evitar reflujo al esófago. Su efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva o dispepsia.
    - **Alendronato** 10 mg/d (*Fosamax*<sup>®</sup> 10 mg) o 70 mg/ una vez a la semana (*Fosamax*<sup>®</sup>, *Bifoal*<sup>®</sup>, *Calbion*<sup>®</sup>). es bien tolerado y efectivo en los primeros 7 años de tratamiento. Asociar: colecalciferol 400 UI + calcio 500 mg/d (*Ideos*<sup>®</sup>, 2 comp/d) por la noche y en ayunas, siempre que la calciuria no supere los 300 mg/d. También está disponible la asociación de Alendronato con 28.000 UI de colecalciferol (*Fosavance*<sup>®</sup>)
    - **Risedronato** 5 mg/d ó 35 mg/una vez a la semana (*Actonel*<sup>®</sup> 5,30 mg). Asociar calcio y vitamina D si precisa.
    - **Etidronato** 400 mg/d durante 2 semanas cada 3 meses (*Difosfen*<sup>®</sup>, *Osteum*<sup>®</sup> comp. 200 mg). Asociar siempre calcio (500 mg/d), y si dieta pobre o escasa exposición al sol: vitamina D (400-800 UI/d).
    - **Ibandronato** (*Bonviva*<sup>®</sup>). Es el único bifosfonato de administración en única dosis mensual de 150 mg.
  - La FDA ha aprobado su utilización en la prevención de la



osteoporosis: alendronato 10 mg/d o 70 mg/semanales, risedronato 5 mg/d o 35 mg/semanales.

• **MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO:**

- **Raloxifeno:** 60 mg/24 h (*Evista*<sup>®</sup>, *Optruma*<sup>®</sup> comp. 60 mg) aprobado por la FDA para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis. Parece menos efectivo que los bifosfonatos. Aumenta la densidad ósea y mejora el perfil lipídico y disminuye la incidencia de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo. No tiene efecto sobre el endometrio. Vigilar función hepática durante el tratamiento. Contraindicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. Asociar calcio y vitamina D.
- **Tamoxifeno:** parece que es efectivo en el tratamiento de la osteoporosis, aunque esta indicación no está aprobada por la FDA.

• **RANELATO DE ESTRONCIO:**

- **Protelos 2 g:** posee efectos anabólicos estimulando la proliferación osteoblástica e inhibiendo la formación de osteoclastos. Reduce el riesgo de fractura en mujeres postmenopaúsicas. Se administra a dosis de 2 g/día diluidos en agua en ayunas, preferiblemente por la noche.

• **CALCITONINA:**

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

• **HORMONA PARATIROIDEA:**

- **Teriparatida:** fármaco anabólico, actúa estimulando la formación ósea. Debido al alto coste del tratamiento con PTH humana sintética, su uso se limita a mujeres o varones con un riesgo muy elevado de fractura (fractura osteoporótica previa, múltiples factores de riesgo para fractura, fracaso de tratamientos previos). Dosis: 20-



40 µg/d subcutánea. Efectos secundarios: náuseas y vómitos, cefalea, hipercalcemia. Riesgo de desarrollar osteosarcoma en ratas.

- **TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA:**
  - No está indicada como tratamiento de primera línea en la osteoporosis, debido a sus efectos secundarios: aumento del riesgo de cáncer de mama, ictus y trombosis venosa, no disminución del riesgo de enfermedad coronaria.
  - Indicaciones en la osteoporosis: mujeres con indicación de terapia antiresortiva que no toleren otros fármacos y mujeres premenopáusicas con déficit estrogénico.
- **TERAPIA COMBINADA:**
  - Alendronato + estrógeno conjugado: esta asociación puede resultar útil cuando la monoterapia es ineficaz. En esta situación, una alternativa podría ser el uso de PTH.

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

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

## CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPOGLUCEMIAS

*Sánchez Al, García G*

### 1. INTRODUCCIÓN.

---

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

### 2. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA. TEST DE AYUNO EN ADULTOS.

---

- Las glucemias capilares mediante reflectómetro aportadas por el paciente no son válidas.
- Un nivel de glucosa plasmática normal en el momento en el que acontecen los síntomas, descarta la existencia de hipoglucemia.



- Si valoramos al paciente durante un episodio de hipoglucemia, se le deben extraer muestras para la determinación de las mismas hormonas que en el test de ayuno.
- TEST DE AYUNO
  1. Anotar fecha y hora de la última ingesta. Suspender todas las medicaciones no imprescindibles, solo permitiendo líquidos sin calorías y sin cafeína.

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





2. Asegurar actividad física normal.
3. Recoger muestras de sangre cada 6 horas para glucosa, insulina, péptido-C y proinsulina, hasta que la glucosa plasmática sea menor de 60 mg/dL. A partir de este momento la frecuencia de recogida de sangre será cada 2 horas (es posible durante este tiempo la toma de glucosa capilar por reflectómetro, sin embargo estas mediciones no deben determinar el fin de la prueba). Aunque se recogerán muestras repetidamente, solo determinaremos insulina, proinsulina y péptido-C plasmáticos cuando la glucosa plasmática sea  $\leq 60$  mg/dL.
4. Finalizar el test cuando la glucosa plasmática sea  $< 45$  mg/dL, el paciente tenga signos o síntomas de hipoglucemia, se cumplan 72 horas de su inicio o cuando la glucosa plasmática sea  $< 55$  mg/dL si se ha documentado previamente la triada de Whipple.
5. Determinar sulfunilureas y  $\alpha$ -hidroxibutirato al final del test en la misma muestra que el resto de las determinaciones hormonales.
6. A continuación administrar 1 mg IV de glucagón y medir la glucemia plasmática a los 10, 20 y 30 minutos.

#### CRITERIOS DE HIPERINSULINISMO

<b>Insulina</b>	$\geq 6 \mu\text{UI/mL}$ (RIA) o $\geq 3$ (ICMA)
<b>Proinsulina</b>	$\geq 5 \text{ pmol/mL}$ (ICMA)
<b>Péptido C</b>	$> 200 \text{ pmol/L}$ (ICMA)
<b><math>\beta</math>-hidroxibutirato</b>	$< 2,7 \text{ mmol/L}$
<b>Respuesta de la glucosa plasmática al glucagón</b>	Incremento $\geq 25 \text{ mg/mL}$

Con glucemias plasmáticas  $\leq 60$  mg/dL.

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

- Los pacientes con insulinoma no suelen presentar niveles de insulinemia mayores de  $100 \mu\text{U/mL}$ .



- Cuando los niveles de insulina son  $>1000 \mu\text{U/mL}$  debemos de pensar en la administración de insulina reciente o en la presencia de anticuerpos antiinsulina.
- Los pacientes con hipoglucemia mediada por insulina están bajo efecto antiglucogenolítico, neoglucogénico y anticetogénico de ésta, por lo que presentan niveles bajos de  $\beta$ -hidroxibutirato y elevan la glucemia plasmática en respuesta al glucagón IV.

### **3. HIPOGLUCEMIA CON HIPERINSULINISMO.**

---

- Las hipoglucemias secundarias a insulina exógena son más frecuentes en diabéticos que disminuyen la ingesta o realizan ejercicio sin variar la dosis de insulina. Las hipoglucemias frecuentes sin estos factores identificados obliga a descartar hipocortisolismo. De igual manera, la inyección de insulina en áreas cercanas a los músculos que se ejercitan puede favorecer una mayor absorción de la insulina e inducir hipoglucemias. Otros factores a tener en cuenta son: menstruación, embarazo (disminuye requerimientos de insulina), fármacos concomitantes (etanol, AAS, IECAs, betabloqueantes, etc.), gastroparesia, insuficiencia renal, etc.
- Sulfonilureas (SU): más frecuente al omitir una comida y con las SU de vida media larga (clorpropamida). La presencia de insuficiencia hepática o renal puede desencadenar hipoglucemias al disminuir el metabolismo de los fármacos. El uso concomitante de acenocumarol, sulfamidas u otros fármacos puede prolongar los efectos de las SU.
- Hipoglucemia facticia: se define como el uso subrepticio de insulina o SU. Más frecuente en personal sanitario o gente con acceso a fármacos, que suelen tener patología psiquiátrica de base. El diagnóstico se basa en la sospecha del médico y en las mismas determinaciones que en el resto de pacientes ante una hipoglucemia espontánea o tras un test de ayuno prolongado, además de la determinación de SFU de 1ª y 2ª generación en sangre u orina en el momento



de la hipoglucemia, así como de meglitinidas cuando la técnica esté disponible y exista evidencia clínica. La ingesta aislada de metformina u otros antidiabéticos orales de acción periférica no produce hipoglucemia.

- Insulinoma: ver tema correspondiente.
- Hipoglucemia autoinmune: situación rara que se debe bien al síndrome de resistencia insulínica tipo B, en el que existen anticuerpos frente al receptor de insulina que pueden ser bloqueantes o estimuladores (los pacientes presentan clínica alternante de hipoglucemia y de resistencia insulínica), o a la presencia de anticuerpos frente a la insulina (producen hipoglucemia cuando se disocian; 90% de los casos registrados en Japón). Se tratan con corticoides.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPOGLUCEMIAS CON HIPERINSULINISMO

PATOLOGÍA RESPONSABLE	INSULINOMA	INSULINA EXÓGENA	FACTICIA POR SU
Proinsulina plasma	Alta	Suprimida	Normal
Insulinemia	Alta	Alta	Alta
Péptido C	Alto	Suprimido	Alto
SU en sangre u orina	Negativo	Negativo	Positivo

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

#### 4. HIPOGLUCEMIA SIN HIPERINSULINISMO.

- Alteraciones de la gluconeogénesis: insuficiencia hepática severa, inanición, uremia, hipocortisolismo, alteraciones hereditarias del metabolismo de los hidratos de carbono.



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

## 5. HIPOGLUCEMIA REACTIVA.

---

- Existen pocas evidencias fisiopatológicas sobre la existencia de este fenómeno como entidad nosológica específica, ya que al menos el 10% de las personas sanas presentan glucemias  $\leq 50$  mg/dL tras una SOG prolongada, existiendo escasa relación entre los síntomas y los niveles de glucosa plasmática.
- La mayor parte de los pacientes con clínica de hipoglucemia postprandrial presenta lo que se ha llamado hipoglucemia reactiva idiopática con síntomas autonómicos asociados a ansiedad y debilidad crónica. Hoy se recomienda realizar la prueba tras la ingesta de una comida habitual o en la actividad diaria, lo que complica el diagnóstico. La mayor parte de casos ocurre en pacientes con rasgos neuróticos que se autodiagnostican de hipoglucemia y muchos experimentan síntomas autonómicos tras un test con placebo.
- Los sujetos con sintomatología de hipoglucemia postprandrial pueden dividirse en:



- Pacientes con modificación quirúrgica del tracto digestivo superior: se debe a un vaciamiento gástrico rápido que produce hiperestimulación de los reflejos vagales y sobreproducción de hormonas gastrointestinales que estimulan la liberación de insulina. La clínica es adrenérgica y el tratamiento se realiza mediante comidas múltiples poco copiosas y exentas de H de C de absorción rápida.
- Hipoglucemia en el contexto del inicio de una diabetes mellitus: ocurre tras 4-5 horas tras la ingesta de glucosa, generalmente con historia familiar de diabetes mellitus y en muchos casos con criterios de intolerancia hidrocarbonada. Deben ser considerados como diabéticos precoces y seguir controles periódicos.
- Otras causas: gestión del fruto del akee en malnutridos, cirugía bariátrica, hipoglucemia facticia por SFU o insulina, galactosemia, intolerancia a la fructosa, hipoglucemia del gin-tonic, hipoglucemia autoinmune, síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma, trasplante de páncreas en DM-1 y ocasionalmente en insulinomas.

## 6. TRATAMIENTO.

---

- En el paciente inconsciente: obtener acceso venoso e infundir suero glucosado 50% (*Glucosmón*<sup>®</sup>), 100 mL en bolo (50 gr), seguido de SG 5-10% en perfusión hasta recuperación del nivel de conciencia. También puede intentarse Glucagón 1 mg IM o IV (*Glucagon Novo*<sup>®</sup>, amp.=1 mg) en hipoglucemias por insulina o SU.
- Si transcurridos 15 minutos del inicio del tratamiento el paciente no recupera la conciencia, además de la búsqueda de otros factores etiológicos, iniciaremos tratamiento con dexametasona 10 mg en bolo IV, seguidos de 4 mg cada 6h IV, y manitol 1-2 g/kg de peso durante 10-20 g/Kg de peso ante la sospecha de edema cerebral
- En el paciente consciente: comida con azúcares solubles por VO hasta remontar la hipoglucemia. El diazóxido (*Proglícén*<sup>®</sup>) puede ser necesario para el control de la hipoglucemia en el



insulinoma o en el hiperinsulinismo neonatal.

- En los pacientes con malnutrición severa administraremos 100 mg de tiamina previa a la infusión de glucosa para evitar una encefalopatía de Wernicke.
- En las hipoglucemias autoinmunes el tratamiento son los corticoides a dosis de Prednisona 80-100 mg durante las primeras 48-72 horas, luego disminuir tras repuesta inicial a ritmo de 10-20 mg cada 3-7 días hasta dosis de mantenimiento de 5-10 mg/d, que puede precisarse durante varios meses.
- En las hipoglucemias reactivas el tratamiento se realiza mediante comidas múltiples poco copiosas y exentas de H de C de absorción rápida.

#### Bibliografía.

1. Homeostasis de la glucosa e hipoglucemia (Cap. 32. Pág. 1703) en Williams "Tratado de Endocrinología" 10 th Edition (2004). Saunders.
2. Hipoglucemia (Cap. 334. Pág. 2500) en Harrison TR et al "Principios de Medicina Interna" 15 th edition (2002). Mc Graw Hill.



## INSULINOMA

*Sánchez AI, García G*

### 1. INTRODUCCION.

---

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

### 2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

---

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

#### DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO.

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



DATOS BIOQUÍMICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSULINOMA	
GLUCEMIA	< 40 mg/dL
INSULINEMIA	> 6 uUI/mL
PÉPTIDO C	> 0.2 nmol/L
INSULINEMIA / GLUCEMIA	> 0.3
PROINSULINA	> 20 pmol/L

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

### DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN.

- TAC helicoidal: es la prueba de imagen de primera elección y ofrece una sensibilidad de casi el 100% cuando el insulinoma mide más de 0.8 cms. Mucha más sensibilidad y valor predictivo positivo que con la TAC convencional.
- RM: útil para diferenciar las metástasis hepáticas de la hiperplasia nodular focal hepática o el hepatocarcinoma, cosa que no hace el TAC. Las metástasis no captan contrastes superparamagnéticos (óxido de hierro). Para el diagnóstico del tumor pancreático no es fiable, pues la sensibilidad es sólo del 30% en tumores menores de 2 cms.
- Gammagrafía con In-pentetreótido: sólo la mitad de los insulinomas expresan receptores para la somatostatina, pero si se detecta el tumor, el valor predictivo positivo es del 100%. Tiene mayor utilidad en la identificación de metástasis y recidiva tumoral y en la predicción de una respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina.





- Arteriografía: solo se emplea en casos dudosos pues tiene una sensibilidad del 72%. Cuando se combina con estimulación con calcio intrarterial, la sensibilidad es de casi el 100%. La inyección de calcio produce un aumento instantáneo de la secreción de insulina por parte del insulinoma.
- Cateterismo venoso selectivo: sensibilidad de 45-50%, se prefiere su uso de forma combinada con arteriografía y estimulación con calcio.
- Ecografía endoscópica: la sensibilidad es del 93% con tumores de cuerpo y cola, pero sólo del 37% con los de cabeza.
- Ecografía intraoperatoria: hoy en día, la imposibilidad de localizar el insulinoma con esta técnica es del 0-5%, según las series.

### 3. TRATAMIENTO.

---

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

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

\*Las recurrencias posquirúrgicas son más frecuentes en MEN-



1; incidencia acumulada de recurrencias a los 10 años fue 6% y 20% respectivamente y a los 20 años de 8% y 20%.

### TRATAMIENTO MÉDICO.

- Se recomienda dieta rica en hidratos de carbono y proteínas en múltiples tomas para evitar la hipoglucemia.
- Indicado para tratamiento sintomático prequirúrgico, en metástasis o en enfermedad residual.
- Diazóxido (*Proglícén*<sup>®</sup>, *comp. 100 mg*): bloquea la liberación de insulina actuando en los canales de potasio de la célula beta. Se comienza por 100 mg/8 h y se va subiendo la dosis si es preciso hasta 1200 mg/d en varias dosis (3-8 mg/kg/día repartidos cada 8-12h). Los efectos adversos son: retención de líquido (dar diurético de asa para evitarlo), e hirsutismo. Debe retirarse una semana antes de la cirugía.
- Octreótide y lanreótide (ver capítulo de acromegalia para dosis y preparados): no todos responden, sólo los que expresan receptores para la somatostatina. Incluso en los insulinomas que no los expresan, el uso de análogos de la somatostatina puede AGRAVAR LA HIPOGLUCEMIA por supresión de hormonas contrarreguladoras.

### INSULINOMAS MALIGNOS.

- Supervivencia media de 4 años, el tumor pancreático suele medir más de 2,5 cms y las metástasis suelen ya encontrarse en ganglios linfáticos e hígado.
- La cirugía citoreductora está indicada siempre que sea posible, así como la resección de metástasis localizadas. También se pueden tratar las metástasis hepáticas con criocirugía, embolización química a través de catéter o mediante lesión térmica en una laparoscopia. Se ha realizado trasplante hepático en un nº pequeño de pacientes pero los datos de seguimiento son insuficientes para sacar conclusiones sobre curación completa.
- Quimioterapia sistémica: combinación de estreptozocina con doxorubicina es hasta ahora el régimen mejor en cuanto a supervivencia y regresión tumoral.



### Bibliografía.

1. Homeostasis de la glucosa e hipoglucemia (Cap. 32. Pág. 1703) en Williams "Tratado de Endocrinología" 10 th Edition (2004). Saunders.
2. Hipoglucemia (Cap. 334. Pág. 2500) en Harrison TR et al "Principios de Medicina Interna" 15 th edition (2002). Mc Graw Hill.
3. Minn AH et al. "Insulinomas and expresión of an insulin splice variant". Lancet 2004; 363:363.
4. Service FJ et al. "Functioning insulinoma-incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-year study" Mayo Clin Proc 1991; 66:711.
5. Fedorak IJ et al. "Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques" Surgery 1993; 113:242.
6. Modlin IM et al. "Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today)". Gastroenterology 1997; 112:583.
7. Demeure MJ et al. "Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a surgical different approach". Surgery 1991; 110:998.
8. Assalia A et al. "Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas " World J Surg 2004; 28:1239.
9. Hirshberg B et al. " Malignant insulinoma" Cancer 2005; 104:264.

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

*Sánchez Al, García G*

### 1. CONCEPTO.

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

### 2. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.

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

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

##### a) Hiperparatiroidismo primario:

- Es la manifestación más frecuente y precoz del MEN-1, presente en casi el 100% de los pacientes.
- Edad de aparición: 20-40 años (¡20 años antes que la forma esporádica!). Predominio masculino (esporádicos femenino).
- La histología más frecuente es la hiperplasia y suelen encontrarse afectadas tres glándulas o las cuatro.
- Tratamiento: cirugía. Existe controversia respecto al momento



y al tipo de operación (50% recurrencias a los 12 años).

### b) Tumores entero-pancreáticos.

- Aparecen en el 30-75% de los pacientes.
- A partir de la 3ª década de vida pueden ser diagnosticados mediante pruebas bioquímicas o de imagen, pero no suelen dar síntomas hasta los 40 años (2/3 subclínicos).
- Suelen ser multicéntricos y se localizan en el páncreas o en la mucosa duodenal.
- Histología: microadenomas, macroadenomas y carcinomas.
- Orden de frecuencia en relación a la secreción hormonal: gastrinomas (60%), insulinomas (15-30%), glucagonomas (3-10%), VIPomas (5%), tumores no funcionantes (5%).
- Diagnóstico:
  - *Screening* bioquímico: glucosa en ayunas, gastrina, insulina, péptido C, proinsulina, glucagón, cromogranina A.
  - Medición de la secreción ácida gástrica basal o de la gastrinemia tras el estímulo con secretina si sospecha de gastrinoma.
  - Test del ayuno si sospecha de insulinoma.
  - Pruebas de imagen: octreo-scan, ecografía endoscópica, TAC, RM.
- Tratamiento: quirúrgico en el caso de insulinoma, médico en el resto (inhibidores de la bomba de secreción de protones y análogos de somatostatina). El tratamiento del gastrinoma solitario es quirúrgico, pero en los casos asociados a MEN-1 suelen ser múltiples o presentar metástasis en el momento del diagnóstico, por lo que la cirugía no suele estar indicada.

### c) Tumores hipofisarios.

- Aparecen en el 10-60% de los pacientes. Clínicamente aparentes en 15-20%.
- 85% macroadenomas (>diámetro y más agresivos que esporádicos).
- Orden de frecuencia: prolactinomas (60%); GHomas (25%), ACTHomas (3-10%), tumores no funcionantes (5-10%).



- *Screening*: prolactina, IGF-1, ACTH y resonancia magnética de la región sellar.
- Tratamiento: como el de los casos esporádicos.

#### d) Otras manifestaciones.

- Tumores carcinoides:
  - Carcinoides tímicos (5%): se da en varones, especialmente en los fumadores. Son no funcionantes. Comportamiento agresivo. Se recomienda: *screening* periódico mediante radiografía de tórax, abstinencia tabáquica y timentomía profiláctica en los pacientes que se someten a paratiroidectomía.
  - Carcinoides bronquiales (2%): aparecen con más frecuencia en mujeres.
- Afectación adrenal (20-40%): hiperplasias, adenomas y carcinomas.
- Lipomas (75%), angiofibromas faciales (40-80%), angiomiolipomas.
- Adenomas tiroideos.
- Ependimomas de la médula espinal.

#### GENÉTICA.

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



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

### 3. NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2.

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

- **MEN-2A:** representa el 75% de los MEN-2 y se caracteriza por la triada:
  - *Carcinoma medular de tiroides:* manifestación más precoz y frecuente, presente en casi el 100% de los casos. Suele aparecer en la infancia. Habitualmente multicéntrico y bilateral. Además de calcitonina puede segregar otros péptidos como ACTH.
  - *Feocromocitoma:* presente en 30-50% de los casos.



Bilateral en 1/3 de los casos. o bilateral. Por lo general, de aparición más tardía que el CMT (aproximadamente 10 años).

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

## GENÉTICA.

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





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

### **SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO.**

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



SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO MEN-2	
<b>Carcinoma Medular de Tiroides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- calcitonina sérica basal,</li> <li>- tests de estimulación con infusión de calcio. CEA.</li> </ul>
<b>Feocromocitoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- metanefrinas en plasma,</li> <li>- catecolaminas y metanefrinas en orina 24 h.</li> <li>- (ANUAL DESDE 5º AÑO DE VIDA).</li> </ul>
<b>Hiperparatiroidismo Primario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- calcio sérico,</li> <li>- PTH sérica.</li> <li>- (ANUAL DESDE 10º AÑO DE VIDA).</li> </ul>

### TRATAMIENTO.

- El tratamiento del carcinoma medular de tiroides, del feocromocitoma y del hiperparatiroidismo primario es quirúrgico.
- Hay que descartar la presencia de feocromocitoma antes de intervenir cualquiera de los otros tumores.
- En los niños con estudio genético positivo se recomienda tiroidectomía total profiláctica con disección del compartimento ganglionar central antes de los 5 años de edad en el MEN-2A y en el primer año de vida en el MEN-2B.
- Un enfoque más reciente (*J Int Med 2005*) propone condicionar el momento de la tiroidectomía profiláctica en función del riesgo esperado de metástasis para la mutación DNA específica del protooncogen RET hallada:
  - 1) Más alto riesgo: mut. germinal codones 833 / 918 / 922: 1º año de vida.
  - 2) Alto riesgo: mut. germinal codones 634 / 630 / 609: 2º-4º año de vida.
  - 3) Riesgo intermedio: mut. germinal codones 611 / 620 / 891 / 804: antes del 6º año de vida.
  - 4) Bajo riesgo: mut. germinal codones 768/ 790/ 791: si calcitonina estimulada con calcio elevada.



## Bibliografía.

1. Neoplasia endocrina múltiple (Cap36. Pág1849) en Williams " Tratado de Endocrinología" 10 th Edition (2004). Saunders.
2. Trastornos que afectan a sistemas endocrinos múltiples" (Cap. 339. Pág. 2555) en Harrison TR et al "Principios de Medicina Interna" 15 th edition (2002). Mc Graw Hill.
3. Brandi ML et al. "Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2" J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5658.
3. Pipeleers-Marichal M et al. "Gastrinomas in the duodenum of patients with MEN type 1 and Zollinger –Ellison syndrome" N Engl J Med 1990; 322:723.
4. Donow C et al. "Surgical pathology of gastrinoma: site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1 and malignancy" Cancer 1991; 68:1329.
5. Gibril F et al. "Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison síndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 109 cases from the literature" Medicine (Baltimore) 2004; 83:43.
6. Triponez F et al. " Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the páncreas" Ann Surg 2006; 243:265.
7. Doherty GM. " Multiple endocrine neoplasia type 1" J Surg Oncol 2005; 89(3):143.
8. Burgess JR et al. "The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in MEN 1" Arch Surg 1998; 133:126.
9. Thompson NW " Current concepts in the surgical management of MEN 1 pancreatic-duodenal disease. Results in treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycemia or both" J Int Med 1998; 243:495.
10. Tonelli F et al. " Pancreatectomy in MEN 1 related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias" Ann Surg 2006; 244:61.
11. Hausman MS et al. " The surgical management of MEN 1 pancreatoduodenal neuroendocrine diseases" Surgery 2004; 136:1205.
12. Decker et al. " Progress in genetic screening of MEN-2A: is calcitonin test obsolete? Surgery 1995; 118:257.
13. Lips CMJ et al. "Clinical screening as compared with DNA analysis in families with MEN-2A" N Engl J Med 1994;331:828.
14. Neumann HP et al. " Pheochromocytomas, MEN-2 and von Hippel-Lindau disease" N Engl J Med 1993; 329:1531.
15. Pomares et al. " Differences between sporadic pheochromocytoma and pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2" Clin Endocrinol 1998; 48:195.
16. Utiger RD et al" Medullary thyroid carcinoma, genes and the prevention of cancer" N Eng J Med 1994; 331:870.
17. Eisenhofer G et al."Plasma normetanephrine and metanefrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and MEN-2" N Engl J Med 1999; 340:1872.
18. Gagel et al. " The clinical outcome of prospective screening for MEN-2A. An 18-year experience" N Engl J Med 1988; 318-478.
19. Eng C et al. "The relationship between specific RET protooncogene



mutations and disease in phenotype in MEN-2. International RET Mutation Consortium analysis" JAMA 1996; 276:1575.

20. Mulligan LM et al. "Genetic basis of endocrine disease : multiple endocrine neoplasia type 2" J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1989.
21. Lips CJ et al. "Counselling in multiple endocrine neoplasia syndromes: from individual experience to general guidelines" J Intern Med 2005; 257: 69.
22. O'Riordain DS et al "Multiple endocrine neoplasia type 2B:more than an endocrine disorder" Surgery 1995; 118:936.
23. Skinner MA et al. " Prophylactic thyroidectomy in MEN 2A" N Engl J Med 2005; 353:1105.
24. Machens A et al. " Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer" N Engl J Med 2003; 349:1517.
25. Lombardo F et al. " Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associates with RET mutation at codon 804" J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1674.



## TUMORES CARCINOIDES Y SÍNDROME CARCINOIDE

*Sánchez AI, García G*

### 1. CONCEPTO.

- Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas que se originan a partir de células enterocromoafines del tracto gastrointestinal, respiratorio o genitourinario.
- Son poco frecuentes, con una incidencia <3 casos/100.000 habitantes (algo > en raza negra).
- El pico de incidencia ocurre entre los 50 y 70 años de edad.
- El 55% se localizan en el tracto gastrointestinal [intestino delgado sobre todo ileon (45%); recto (20%); apéndice (15%); colon (11%); estómago (7%)] y el 30% en el aparato respiratorio.
- El 22% se asocia con la aparición de otros tumores no-carcinoides.

### 2. CLASIFICACIÓN.

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

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





hepáticas ya que liberan sus productos directamente a la circulación sistémica.

- Síntomas: *flushing* facial acompañado de hipotensión y taquicardia, telangectasias venosas, diarrea, broncoespasmo.
- “*Crisis carcinoide*”: hipotensión grave y prolongada, que puede ocurrir tras la palpación de la masa tumoral (ya sea durante las maniobras de exploración o en la cirugía) o en la inducción de la anestesia.
- El síndrome carcinoide se asocia con: aumento de la incidencia de úlcera péptica, desarrollo de pelagra e hipoproteinemia (por consumo de triptófano para sintetizar serotonina) y cardiopatía valvular por depósito de fibrina en las válvulas.

### 4. DIAGNÓSTICO.

---

- Pruebas bioquímicas:
  - Ácido hidroxí-indolacético en orina de 24h ( falsos +/- por fármacos y alimentos; aumenta en las enf.malabsortivas como celiaca) No es útil en los carcinoides de intestino anterior ( pulmonares y gástricos)
  - Concentración de serotonina y cromogranina A en plasma.
  - *Tests* de provocación: con epinefrina o con pentagastrina.
- Pruebas de imagen:
  - TAC abdominal.
  - Octreo-scan.
  - Otras: estudios baritados, endoscopia (videocápsula), RM, angiografía, Rx tórax, TAC torácico.

### 5. TRATAMIENTO.

---

- Tumor carcinoide localizado: quirúrgico ( resección +/- amplia según lugar de origen).
- Tumor carcinoide metastatizado:
  - resección de metástasis SNC aisladas o hepáticas sólo en casos muy seleccionados, se puede intentar embolización



- o quimioembolización a través de la arteria hepática, Crioablación; ablación por radiofrecuencia.
- Octeotrido +/- Interferon alfa (estabilizan el crecimiento del tumor).
  - Síndrome carcinoide:
    - evitar factores desencadenantes (alcohol, aumento de presión intrabdominal),
    - diarrea: codeína; colestiramina tras resección ileal,
    - asma: teofilina, agonistas  $\beta$ -2 (albuterol).
    - En los cuadros muy sintomáticos: **Octeótrido** (*Sandostatin*<sup>®</sup>) 50  $\mu$ g/8-12 h vía subcutánea (se puede ir aumentando la dosis hasta 500  $\mu$ g/8 h) o 20 mg/4 semanas im si se utiliza la forma de depósito (*Sandostatin Lar*<sup>®</sup>). Efectos secundarios: desarrollo de coledolitiasis (control ecográfico cada 6 meses; uso de ácido ursodesoxicólico de forma profiláctica), molestias gastrointestinales.
    - Lanreótido** (*Somatulina*<sup>®</sup>) 20-30 mg/10-14 días im.
    - Si no se tolera o no respuesta análogos SS: Ciproheptadina (diarrea); antihistamínicos.
    - Profilaxis de crisis carcinoide: sueroterapia + octeótrido. La administración de catecolaminas para control de la hipotensión puede empeorar el cuadro al favorecer la liberación de más mediadores al torrente sanguíneo.

### Bibliografía.

1. Tumores carcinoides, síndrome carcinoide y trastornos relacionados (Cap.41. Pág.1999) en Williams "Tratado de Endocrinología" 10 th Edition (2004). Saunders.
2. Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas (Cap.93. Pág. 701) en "Harrison TR et al "Principios de Medicina Interna" 15th edition (2002). Mc Graw Hill.
3. Kulke MH et al: "Carcinoid tumors" N Engl J Med 1999; 340:858.
4. Modlin IM et al."A 50 year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem?" Am J Gastroenterol 2004; 99:23.
5. Modlin IM et al."A 5 decade analysis of 13715 carcinoid tumors" Cancer 2003; 97:934.
6. Maggard MA et al." Updated population-based review of carcinoid tumors" Ann Surg 2004; 240:117.
7. Caplin ME et al."Carcinoid tumor" Lancet 1998; 352:799.
8. Modlin IM et al." An análisis of 8305 cases of carcinoid tumors" Cancer 1997; 79:813.





9. Soga J “ Early stage carcinoids of the gastrointestinal tract” *Cancer* 2005; 103:1587.
10. Borch K et al. “ Gastric carcinoids. Biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type” *Ann Surg* 2005; 242:64.
11. Gilligan CJ et al.” Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion” *Am J Gastroenterol* 1995; 90:338.
12. Schindl M et al.” Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment” *Arch Surg* 2001; 136:49.
13. Granberg D et al. “ clinical symptoms,hormone profiles, treatment and prognosis in patients with gastric carcinoids” *Gut* 1998; 43:223.
14. O’Toole D et al. “ Treatment of carcinoid síndrome: A prospective crossover evaluation of lanreotide Vs octeotride in terms of efficacy, patient acceptability and tolerance” *Cancer* 2000; 88:770.
15. Moertel CG et al. “ A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome” *Cancer* 1991; 67:33.
16. Caplin ME et al. “ Multimodality treatment for gastric carcinoid tumor with liver metastases” *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1945.
17. Tomassetti P et al. “Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues” *N Engl J Med* 2000; 343:551.
18. Imtiaz KE et al. “ Complete histological regression of metastatic carcinoid tumor after treatment with octeotride” *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:755.



## TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PÁNCREAS

Sánchez AI, García G

### 1. CONCEPTO:

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

### 2. INSULINOMA.

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

### 3. GASTRINOMA (Síndrome de Zollinger-Ellison).

- Abarca el 20% de los tumores neuro-endocrinos pancreáticos.
- El 80% de los casos son formas esporádicas y el 20% se asocia a MEN-1.
- *Clínica:* el exceso de secreción de gastrina provoca:
  - desarrollo de múltiples úlceras pépticas recidivantes de localizaciones atípicas por la hipersecreción ácida,
  - diarrea,
  - dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso.



- 1/3 de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el lugar más común.
- *Diagnóstico:*
  - Concentración de gastrina sérica en ayunas: 150-1000 pg/mL.
  - Test de estimulación con secretina: para diferenciar de otras causas de hipergastrinemia (anemia perniciosa, gastritis crónica, insuficiencia renal, feocromocitoma). La secretina aumenta la secreción de gastrina en los pacientes con gastrinoma.
  - Pruebas de imagen: octreo-scan, SPECT, arteriografía, TAC.
- *Tratamiento:*
  - Gastrinoma esporádico sin metástasis: cirugía. Más del 40% de los pacientes mantienen hiperclorhidria tras la cirugía, para evitarla se puede realizar una vagotomía proximal durante el acto quirúrgico o bien tratamiento antisecretor a largo plazo.
  - Gastrinoma asociado a MEN-1: tratamiento médico con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol 60 mg/d; lansoprazol 45 mg/d; rabeprazol 60 mg/d).
  - Metástasis de gastrinoma: análogos de somatostatina de larga duración, interferón alfa, cirugía en casos muy seleccionados, embolización o quimioembolización hepática.

#### **4. VIPOMA (Síndrome de Verner-Morrison).**

---

- El péptido intestinal vasoactivo (VIP) provoca un aumento de la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal por activación de la adenilato ciclasa de las células del epitelio intestinal.
- Los tumores productores de VIP habitualmente se localizan en el páncreas, aunque otras neoplasias no pancreáticas pueden secretarlo: carcinoma broncogénico, carcinoma de colon, feocromocitoma, hepatoma, ganglioneuroblastoma y tumores adrenales.



- Son tumores muy poco frecuentes.
- **Clínica:**
  - *Diarrea acuosa* masiva (volumen de heces > 700 mL/d) y prolongada, que cursa con *hipopotasemia* y deshidratación.
  - *Hipoclorhidria*.
  - Otros síntomas: hiperglucemia, hipercalcemia, 15% rubefacción de cabeza y tronco
- **Diagnóstico:**
  - Demostración de diarrea secretora: osmolaridad de las heces próxima a la del plasma.
  - Concentración sérica de VIP: > 200 pg/mL.
  - Pruebas de imagen: TAC abdominal, ecografía endoscópica.
- **Tratamiento:**
  - Reposición hidroelectrolítica ( a veces hasta 5 L/día y 350 mEq K+/día).
  - Control de la diarrea: **octreótido** (*Sandostatin*<sup>®</sup> 50-100 ng/8 h sc; *Sandostatin Lar*<sup>®</sup> inyección mensual im). En los casos resistentes se pueden asociar glucocorticoides (Prednisona 60-100 mg/d).
  - Resección del tumor en casos localizados.
  - Si enfermedad metastásica: octreótido +/- interferón alfa, resección de las metástasis en casos seleccionados, embolización o quimioembolización hepática.

## 5. GLUCAGONOMA.

---

- Tumor muy raro que se origina en las células  $\alpha$  pancreáticas, productoras de glucagón.
- El tumor suele ser de gran tamaño en el momento del diagnóstico, presentando metástasis (las más frecuentes: hepáticas).
- El pronóstico no es malo, incluso en los casos con metástasis, ya que es un tumor de crecimiento lento.
- **Clínica:**
  - Diabetes mellitus: de carácter moderado (la secreción de



insulina por las células  $\beta$  está conservada).

- Eritema migratorio necrolítico: placas o pápulas eritematosas de distribución en extremidades, cara y periné, dolorosas o pruriginosas, por necrólisis superficial. Glositis, queilitis o blefaritis por afectación mucosa.
- Orossíntomas: pérdida de peso, molestias gastrointestinales, anemia normocítica normocrómica, trombosis venosa con riesgo de tromboembolismo, síntomas neurológicos, hipolipidemia, hipoaminoacidemia.
- *Diagnóstico:*
  - Concentración sérica de glucagón: >500 pg/mL.
  - TAC abdominal.
  - Ecografía endoscópica en el caso de tumores pequeños (<3mm).
- *Tratamiento:*
  - Resección del tumor en los casos localizados.
  - En la enfermedad metastásica: análogos de somatostatina +/-interferón alfa, resección, embolización o quimioembolización de las metástasis en casos muy seleccionados, quimioterapia.

## 6. SOMATOSTATINOMA.

---

- La somatostatina es un péptido que inhibe la secreción de varias hormonas (insulina, glucagón, gastrina, colescistoquinina, GH) y la secreción exocrina pancreática.
- El somatostatinoma es un tumor raro que se origina en las células D del páncreas.
- Un 30% de los casos, origen intestinal (duodeno, intestino delgado); aislado o MEN-1.
- Habitualmente tumor de mal pronóstico, ya que suele haber metástasis en el momento del diagnóstico.
- Se asocia con la enfermedad de Von Recklinghausen (NF-1) y von Hippel-Lindau (ojo!! feocromocitoma).
- *Clínica:*
  - Dolor abdominal y pérdida de peso.
  - Tumores de localización pancreática: triada clásica



secundaria a la secreción de somatostatina (diabetes mellitus, colelitiasis y diarrea con esteatorrea).

- Tumores intestinales: síntomas locales por efecto masa.
- **Diagnóstico:**
  - Concentración sérica de somatostatina: > 160 pg/mL.
  - Pruebas de imagen: TAC abdominal, ecografía, octreoscan.
- **Tratamiento:**
  - Cirugía en los casos localizados.
  - Si existen metástasis: valorar quimioterapia, resección de metástasis hepáticas en casos seleccionados, quimioembolización hepática.

## 7. TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES.

---

- Producen cromogranina A y B (100%), PP ( 58%), hCG (40%),  $\beta$ HCG (20%) pero sin síndrome específico.
- Generalmente invasores, metastásicos y >5 cm al diagnóstico.
- **Clínica:** Dolor abdominal, ictericia, pérdida de peso, fatiga, hemorragia.
- **Diagnóstico:** TC, RMN, ECO/Ecoendoscopia, Octreoscan. Diagnóstico definitivo es histológico.
- **Tratamiento:** Quirúrgico si es posible. Quimioterapia, quimioembolización; *octeótrido/lanreotido +/- IFN $\alpha$* .

### Bibliografía.

1. Hormonas gastrointestinales y tumours endocrinos del intestine (Cap. 38. Pág. 1915) en Williams "Tratado de Endocrinología" 10 th Edition (2004). Saunders.
2. Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas (Cap.93. Pág. 701) en Harrison TR et al "Principios de Medicina Interna" 15 th edition (2002). Mc Graw Hill.
3. Rosca T et al. "Localizaron of pancreatic endocrine tumors by endoscopio ultrasound" N Engl J Med 1992; 326:1721.
4. Modlin IM et al. " Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today)" Gastroenterology 1997; 112:583.
5. Lamberts SW et al." Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors" N Engl J Med 1993; 323:1246.



## SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES

Sánchez AI, García G

### 1. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1 o APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy).

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



crónica autoinmune, síndrome de Sjögren, alopecia, vitíligo, queratoconjuntivitis.

- Se asocia con distrofias ectodérmicas (no autoinmune): hipoplasia del esmalte dental, distrofia ungueal punteada, calcificación de la membrana timpánica.
- *Tratamiento*: ciclos periódicos de antifúngicos, sustitución hormonal según los déficit presentes (dificultado por malabsorción intestinal) y tratamiento inmunosupresor en los casos de hepatitis.

## 2. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2.

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

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





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

- Otros anticuerpos presentes: anti-células productoras de esteroides (marcadores de insuficiencia ovárica), anti-endomiso y anti-transglutaminasa (marcadores de enfermedad celíaca).
- Secuencia habitual de aparición: primero la diabetes mellitus, después la enfermedad tiroidea y por último la enfermedad de Addison.
- Se asocia con menor frecuencia a otras enfermedades de etiología autoinmune: enfermedad celíaca, miastenia gravis, hipogonadismo hipergonadotrópico, vitíligo, alopecia, hepatitis crónica, gastritis atrófica, anemia perniciosa.

### 3. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 3.

---

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

### 4. ACTITUD ANTE UN SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE.

---

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



anticuerpos anti-pancreáticos, anticuerpos anti-tiroideos, anticuerpos anti-adrenales y anti-parietales.

- Ante un fracaso ovárico prematuro (menopausia <40 años) vigilar aparición 2ª enf. Autoinmune en 10-40% (10% desarrollan Addison)

### Bibliografía.

1. Inmunoendocrinopatías (Cap. 37. Pág. 1899) en Williams “ Tratado de Endocrinología” 10 th Edition (2004). Saunders.
2. Trastornos que afectan a sistemas endocrinos múltiples (Cap. 339. Pág. 2555) en Harrison TR et al “Principios de Medicina Interna” 15 th edition (2002). Mc Graw Hill.



## SECCIÓN III. NUTRICIÓN





## DISLIPEMIA

*Antón T, Botella JI*

### 1. INTRODUCCIÓN Y DIAGNÓSTICO.

- La dislipemia es un importante factor de riesgo cardiovascular (FRCV), que representa un 50% de la mortalidad en países desarrollados, y se ha asociado con un mayor riesgo el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la aparición de partículas de LDL pequeñas y densas, y en menor medida el aumento de triglicéridos.
- También son FRCV clásicos: la edad >45 años en varones y >55 años en mujeres, el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), y la historia familiar de cardiopatía isquémica prematura (<55 años en hombres y <65 años en mujeres).
- La diabetes mellitus, aneurisma de aorta y la aterosclerosis severa carotídea o vascular periférica, se consideran equivalentes de cardiopatía isquémica (CI).
- Otros FRCV: lipoproteína (a) elevada, hiperhomocisteinemia, LDL pequeñas y densas, obesidad visceral, elevación de proteína C reactiva, resistencia insulínica, hipertrigliceridemia, enfermedad arteriosclerótica asintomática.
- Ante toda dislipemia es importante la identificación de formas familiares (ver tabla), así como descartar hiperlipidemias secundarias: dislipemia diabética, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, hepatopatía colestásica, enolismo, embarazo, fármacos (progestágenos, esteroides anabolizantes, corticoesteroides, inhibidores de la proteasa, ácido cis-retinoico, ciclosporina, tiazidas).
- Existen unos criterios clínicos para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar monogénica, además del estudio genético. Se considera con una puntuación igual o superior a 8 (ver tabla).



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



DISLIPEMIAS FAMILIARES			
	Etiología	Clínica	Tratamiento
Defecto familiar de apo CII	AR. Déficit funcional de LPL	Pancreatitis y dolor abdominal recurrente desde la infancia Xantomas eruptivos (raros)	Dieta pobre en grasa Escasa respuesta a fibratos MCT
Hipertigliceridemia familiar/ poligénica	AD. ¿Poligénica? Alteración en la actividad de la LPL	Niveles TGs: 200-500 mg/dL Aumento de PCV	Dieta y ejercicio Fibratos Estatinas Acido nicotínico
III) Aumento de colesterol y TGs			
Disbetalipoproteinemia	Homocigosis apo E2	Prevalencia: 1 / 10 <sup>4</sup> Niveles TGs: 200-499 mg/dL y Colesterol total (CT): 300-400 mg/dL VLDLc/TGs > 0,3 HDL y LDL bajas Xantomas palmares y tuberoeruptivos Arterioesclerosis prematura	Dieta y ejercicio Fibratos Estatinas Acido nicotínico
Déficit de lipasa hepática	AR	Elevación de VLDL y HDL CT: 250-1500 mg/dL TGs: 400-8000 mg/dL Xantomas palmares y tuberosos	Dieta pobre en grasas Ejercicio Fibratos
Hiperlipemia mixta familiar	AD	Prevalencia: 0.5-1 / 100 Niveles de TGs: 200-499 mg/dL LDL > 190 mg/dL HDL disminuido Aumento de PCV	Dieta y ejercicio Estatinas Fibratos Resinas Acido nicotínico





CRITERIOS PARA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA (OMS 1999)	
Información clínica	Puntos
<b>Historia Familiar</b>	
1. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
2. Familiar de primer grado con LDL >210 mg/dL*	1
3. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
4. Niño menor de 18 años con LDL >150 mg/dL*	2
<b>Historia personal</b>	
1. Antecedentes cardiopatía coronaria precoz	2
2. Antecedentes enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	1
<b>Examen físico</b>	
1. Xantomas	6
2. Arco corneal (<45 años)	4
<b>Análítica sin tratamiento*</b>	
1. LDL >330 mg/dL	8
2. LDL 250-329 mg/dL	5
3. LDL 190-249 mg/dL	3
4. LDL 155-189 mg/dL	1
<b>Alteración funcional del gen r-LDL</b>	8
<b>Diagnóstico de HF</b>	Total
1. Cierto:	≥8
2. Probable:	6-7
3. Posible:	3-5

\*Con niveles de triglicéridos normales o LDL medida directamente.

## 2. NIVELES DE INTERVENCIÓN.

### Objetivos de LDL.

El LDL es el valor más importante en el control de la dislipemia. Sus valores objetivo varían en función del número de FRCV del paciente y sus antecedentes.

Categoría de Riesgo	Objetivo de LDL	Iniciar medidas no farmacológicas	Iniciar terapia farmacológica
CI previa o equivalente	< 100 mg/dl	LDL ≥ 100 mg/dL Considerar fármacos	LDL ≥ 130 mg/dL
≥ 2 FRCV	< 130 mg/dl	LDL ≥ 130 mg/dL	LDL ≥ 160 mg/dL
< 2 FRCV	< 160 mg/dl	LDL ≥ 160 mg/dL	LDL ≥ 190 mg/dl

DM: Diabetes Mellitus; CI: Cardiopatía Isquémica.



**Objetivos de HDL.**

Objetivos de HDL >50 en mujeres y >40 en hombres, aunque generalmente no se utilizan tratamientos farmacológicos específicos. Si existen valores bajos se recomiendan medidas no farmacológicas y control de LDL y triglicéridos. Los fibratos son los fármacos que pueden aumentar significativamente las cifras de HDL.

**Objetivos de triglicéridos.**

Pacientes con diabetes mellitus: objetivo <150 mg/dL. Resto de pacientes: <200 mg/dL. En general: 150-199 mg/dL indicadas las terapias no farmacológicas. De 200-499 mg/dL se consideran medidas no farmacológicas, controlar otros FRCV, incluido LDL, y valorar iniciar terapia farmacológica. Si  $\geq 500$  mg/dL obligado el uso de fármacos para evitar el riesgo de pancreatitis.

**3. TRATAMIENTO.**

---

**MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.**

Salvo en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular en los que se recomienda iniciar de entrada tratamiento con fármacos, está indicado realizar tratamiento exclusivamente con medidas no farmacológicas durante 3-6 meses y monitorizar la respuesta. Las medidas son una dieta baja en grasas saturadas (<7-10%) y en colesterol (<200-300 mg/día), y rica en fibra soluble, perder peso si existe sobrepeso u obesidad, aumentar el ejercicio físico aeróbico, abandonar el tabaco y moderar el consumo de alcohol (abandono total en hipertrigliceridemia). Algunos autores proponen también añadir suplementos de 2-3 g/día de ácidos grasos  $\omega$ -3, si bien no existe acuerdo universal.

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

Tras 3-6 meses de medidas dietéticas, sin conseguir niveles objetivo, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico.



<b>Hipercolesterolemia</b>	<p><b>1ª línea:</b> MONOTERAPIA con ESTATINAS Si no se alcanza objetivo o necesidad de altas dosis, asociar EZETIMIBE</p> <p><b>2ª línea:</b> RESINAS, NIACINA*</p> <p><b>Refractarias: combinaciones</b> ESTATINAS (± EZETIMIBE) + RESINAS o NIACINA*</p>
<b>Hipertrigliceridemia</b>	<p><b>1ª línea:</b> MONOTERAPIA con FIBRATOS Importante control glucémico si DM y abandono del alcohol</p> <p><b>Refractarias: combinaciones</b> FIBRATOS + NIACINA*</p>
<b>Dislipemia mixta</b>	<p><b>1ª línea:</b> Monoterapia con ATORVASTATINA o FENOFIBRATO</p> <p><b>Refractarias: combinaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis moderada de ESTATINA + FENOFIBRATO (control CPK y transaminasas).</li> </ul> <p>Otras posibilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatina + Niacina*</li> <li>• Fibrato o Niacina* + resina (una vez que cifras de triglicéridos estén controladas).</li> </ul>

\*Muy poco usada por sus efectos adversos. DM: diabetes mellitus, CPK: creatin-fosfoquinasa.

### Estatinas.

- Mecanismo de acción: Inhiben la HMG-CoA reductasa (enzima limitante de la biosíntesis de colesterol) disminuyendo la producción endógena del mismo lo que aumenta la expresión del receptor de LDL. En general, disminuyen las LDL en 15-40% y aumentan las HDL discretamente (2-10%). La dosis necesaria de cada estatina para reducir la LDL es distinta y además la respuesta al aumento de dosis no es curvilínea, aunque en general, la duplicación de la dosis por encima de la mínima reduce un 6% más los niveles de LDL-colesterol.
- Se administran con la cena o al acostarse, salvo la atorvastatina que se puede administrar a cualquier hora del día.



- Los efectos adversos más frecuentes son las molestias GI, los dolores musculares. Más rara la hepatitis (incidencia <1%), pero la elevación de la ALT por encima de 3 veces los límites normales es indicación de suspensión de tratamiento, aunque no contraindica la reintroducción posterior. La miopatía, la neuropatía y el exantema son raros. Si hay síntomas de miopatía o elevación de CPK por encima de 10 veces los límites normales: suspensión del tratamiento.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESTATINAS			
Estatina	Preparado <sup>®*</sup>	Dosis inicial	Dosis máxima
<b>Pravastatina</b>	Liplat, Lipemol, Bristacol, Prareduct	20 mg/d	40 mg/d
<b>Lovastatina</b>	Liposcler, Mevacor, Taucor, Aterkey, Colesvir, Nergadan, Mevasterol.	20 mg/d	80 mg/d
<b>Simvastatina</b>	Zocor, Pantok, Arudel, Belmalip, Colesmín, Glutasey, Lipociden	20 mg/d	80 mg/d
<b>Fluvastatina</b>	Lescol, Lescol prolib, Digaril, Vaditon, Lymetel	20 mg/d	80 mg/d
<b>Atorvastatina</b>	Cardyl, Zarator, Prevencor	10 mg/d	80 mg/d
<b>Rosuvastatina</b>	No comercializada	5 mg/d	20-40 mg/d

\* Existen genéricos disponibles de algunos principios activos.

- Las estatinas interactúan con muchos fármacos que son metabolizados por el citocromo P-450 (macrólidos, antifúngicos, ácido nicotínico, ciclosporina, fibratos...) aumentando el riesgo de toxicidad hepática y miopatía.
- Contraindicadas en hepatopatía activa o crónica. No indicadas en niños ni embarazo.

### Fibratos.

- Mecanismo de acción: Aumentan la oxidación de ácidos



grasos en el hígado y músculo, a través de su interacción con el receptor PPAR- $\alpha$  disminuyendo la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TGs y aumentando la actividad de la LPL muscular. Son los fármacos hipotrigliceridémicos más eficaces. En pacientes con TGs muy elevados pueden aumentar la LDL, al contrario de lo que sucede en pacientes con colesterol alto y TGs elevados moderadamente.

- Los efectos adversos más frecuentes son las molestias GI, coleditiasis, la disfunción eréctil, y la miositis en pacientes con IRC. Se acumulan en pacientes con IRC y desplazan a los anticoagulantes orales aumentando su efecto. Contraindicados en insuficiencia hepática y renal.
- Preparados:
  - Gemfibrocilo (Lopid<sup>®</sup>, Trialmin<sup>®</sup>, Pilder<sup>®</sup>, Bolutol<sup>®</sup>, Decrelip<sup>®</sup>). El más potente para disminuir los triglicéridos. Dosis inicial de 600 mg/12 horas o 900 /24 horas. Dosis máxima de hasta 1500 mg/día.
  - Fenofibrato (Secalip<sup>®</sup> y Secalip Supra<sup>®</sup>, Liparison<sup>®</sup>). El que menos toxicidad muscular produce en asociación con estatinas. Dosis inicial 160-200 mg/día. Máxima 300 mg/día.

### **Ezetimibe (Ezetrol<sup>®</sup>).**

Inhibe la absorción de colesterol a nivel intestinal. En monoterapia disminuye las LDL un 10%. Se usa generalmente asociado a otros agentes hipolipémicos, especialmente estatinas, consiguiendo potenciar su efecto. Dosis habitual 10 mg al día. Puede aumentar el riesgo de toxicidad muscular.

### **Resinas.**

Producen un secuestro de ácidos biliares que disminuye el pool endógeno de colesterol y favorece la captación hepática de LDL. Consiguen disminuir las LDL un 10-30%. Pueden producir un aumento de triglicéridos. Como efectos secundarios: molestias gastrointestinales, posible déficit de vitaminas liposolubles y ácido fólico. Contraindicadas si triglicéridos >500 mg/dL.



- Colestiramina (Lismol<sup>®</sup>, Resincolestiramina<sup>®</sup>). Dosis de Inicio 4 g/12 horas. Máxima 32 g/día en 2-3 tomas. Está admitida para el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños a la menor dosis posible.
- Colestipol (Colestid<sup>®</sup>). Dosis inicial 5 g 1-2 veces al día. Dosis máxima 30 g/día en 2-3 tomas.

### Ácido nicotínico.

Inhíbe la movilización de ácidos grasos de los tejidos. También aumenta la HDL hasta un 30% y cambia las LDL hacia la forma grande flotante. Reduce la Lp (a) hasta en un 30%. Se utiliza sobre todo en combinación con otros fármacos, lo que disminuye aún más el riesgo CV. Produce rubefacción cutánea (que se inhibe por aspirina administrada 30 min antes), conjuntivitis, diarrea, acantosis e ictiosis, hiperuricemia, gota, hiperglucemia y hepatitis. Desplaza los anticoagulantes. Fórmula magistral. Posología: 100-200 mg/8 horas. Incrementos semanales de 300 mg hasta un máximo de 6 g/día.

### Bibliografía.

1. Paul S Jellinger, MD. AACE Lipid Guidelines Endocr Prac 2000;6:2.
2. Gordon BR, Stein E, Jones P, Illinworh DR. Indications for low density proteins apheresis. Am J Cardiol 1994;74:1109.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
4. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation. 2004;110:1251-7.

**OBESIDAD***Antón T, Botella JI***1. INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN.**

- La prevalencia de obesidad en la población española definida como un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> se estima en cifras superiores al 15% en los sujetos entre 35 y 55 años. En sujetos mayores de 55 años es superior al 25% y en población pediátrica (de 2 a 17 años) de alrededor del 14%.

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) O DE QUETELET	
18,5-24,9 Kg/m <sup>2</sup>	Normalidad.
25-26,9 Kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso grado I
27-29,9 Kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso grado II
30-34,9 Kg/m <sup>2</sup>	Obesidad tipo I
35-39,9 Kg/m <sup>2</sup>	Obesidad tipo II
40-49,9 Kg/m <sup>2</sup>	Obesidad tipo III o mórbida
> 50 Kg/m <sup>2</sup>	Obesidad tipo IV o extrema

- Los pacientes obesos presentan una mayor incidencia de DM tipo 2, HTA, dislipemia, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, afectación osteoarticular, coleditiasis, hernia de hiato, aumento de incidencia de determinados cánceres, así como una mayor mortalidad respecto de los sujetos de igual edad y sexo.
- En el estudio inicial del paciente obeso se debe realizar un despistaje de comorbilidades asociadas, que suelen darse generalmente dentro del llamado síndrome metabólico.



## DEFINICIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO

**ATP III:** 3 criterios de los 5 siguientes:

- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg
- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL
- HDL  $< 40$  mg/dL varón/ $< 50$  mg/dL mujer
- Glucemia en ayunas  $\geq 110$  mg/dL
- Cintura  $> 102$  cm varón/ $> 88$  cm mujer

**OMS:** presencia de DM tipo 2 o intolerancia a la glucosa\* y 2 de los siguientes (si no hay alteración de la glucosa se precisan 3 criterios):

- Presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg
- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL
- HDL  $< 35$  mg/dL varón/ $< 39$  mg/dL mujer
- IMC  $> 30$  y/o ICC  $> 0,9$  varón/ $> 0,85$  mujer

**IDF:** obesidad central (cintura  $\geq 94$  cm varón/ $\geq 80$  cm mujer europeos; para otras razas son distintos) y 2 de los siguientes:

- Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg
- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL
- HDL  $< 40$  mg/dL varón/ $< 50$  mg/dL mujer
- Glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o diagnóstico previo de DM tipo 2

\* También se considera la posibilidad de alteración de glucosa en ayunas (glucemia ayunas  $\geq 110$ ) o la existencia de resistencia a la insulina mediante un clamp euglicémico-hiperinsulinémico. ATP III: Adult Treatment Panel III; OMS: Organización Mundial de la Salud; IDF: International Diabetes Federation; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura-cadera.

## 2. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA.

### Tratamiento dietético.

- La dieta hipocalórica equilibrada es el pilar del tratamiento. La dieta debe componerse de un 55% de hidratos de carbono complejos, un 30 % de grasas ( $<10\%$  saturadas) y aproximadamente un 15% de proteínas.
- El aporte calórico total deberá ser deficiente en unas 300-800 Kcal/día respecto al gasto energético diario del paciente, a fin de conseguir una pérdida de peso de entre 0,5-1 kg a la semana. No es recomendable pautar dietas de  $<20$  Kcal por Kg de peso.
- Para la composición de la dieta se recomienda el uso de intercambios (ver tabla), sobre todo los de hidratos de





carbono y grasas, para un mejor control de la glucemia y del contenido calórico de la dieta.

- Perder del 5-10% del peso disminuye el riesgo CV en un 50%. Un objetivo inicial de tratamiento es la pérdida de un 10% del peso corporal en 6 meses. Una vez logrado el objetivo de pérdida de peso es fundamental el mantenimiento del mismo. Las oscilaciones grandes y continuas de peso también suponen un factor de riesgo cardiovascular, por lo que deben evitarse.

### EQUIVALENCIAS DE GRUPOS DE ALIMENTOS

GRUPO	INTERCAMBIO	EQUIVALENCIAS 1 INTERCAMBIO
Hidratos de carbono	10 g (cucharada sopera)	60 g guisantes, habas; 50 g patatas; 20 g legumbres, pan, castañas; 15 g tostadas, cereales, arroz, pasta, harina; 17 g galletas maría (3 u).
Grasas	10 g (cucharada sopera)	10 g aceite, mayonesa, mantequilla, margarina; 40 g aceitunas; 30 g nata o crema de leche; 15 g frutos secos.
Lácteos	200 mL (una taza)	200 mL leche (1 taza), 2 yogures de 125 g.
Proteicos	10 g proteínas (pesar alimento cocinado)	75 g pescado blanco, azul, marisco; 50 g ternera, pollo, conejo, cordero, cerdo; 40 g embutido, queso fresco, cremoso, curado; 1 huevo.
Verduras	Un plato	300 g lechuga, escarola, endivias, acelgas, espinacas, setas, espárragos, pepinos, tomates, pimientos, coliflor, berenjenas, calabacín, judías verdes; 150 g zanahorias, alcachofas, cebolla, remolacha, coles de bruselas.
Frutas	Una pieza mediana	150 g melón, sandía, fresas, pomelo; 100 g naranja, mandarina, pera, manzana, albaricoque, ciruelas, piña, kiwi, limón; 50 g plátano, uva, cerezas, higos, chirimoya.



NÚMERO DE INTERCAMBIOS DE ALIMENTOS EN LA DIETA						
ENERGÍA	H de C	Grasas	Lácteo*	Prot	Verdura	Frutas
1200 kcal	6	2	2	4	2	6
1500 kcal	10	3	2	4	2	6
1800 kcal	13	3	2	5	2	6
2000 kcal	17	4	3	5	2	6

\*Dos intercambios de lácteos, es decir 400 mL de leche, aportan 0,5 g de calcio elemento. Para alcanzar dosis mayores (1-1,5 g/d) hay que favorecer la ingesta de quesos en el grupo de alimentos proteicos o administrar suplementos de calcio oral.

### Ejercicio.

- El ejercicio físico aeróbico regular durante 30 minutos 4-5 días a la semana consigue mantener la pérdida de peso obtenida, que de otra forma suele volver a recuperarse.
- Otros beneficios: disminución de la resistencia a la insulina, cambio de la composición corporal hacia una mayor masa magra, que a su vez aumentará el gasto metabólico basal, bienestar psicológico, mejoría de la capacidad funcional y el riesgo cardiovascular.

## 3. TERAPIA FARMACOLÓGICA.

Se considera indicado añadir fármacos al tratamiento de la obesidad en sujetos con un IMC >30 (o >27 con comorbilidad por la obesidad o un perímetro de cintura elevado >102 cm en varones y 88 cm en mujeres) que no consiguen una adecuada pérdida de peso con dieta + ejercicio. En la actualidad disponemos como medicamentos aprobados para la obesidad:

### Sibutramina (Reductil® comp. 10 y 15 mg).

- Inhibidor de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina con efecto anorexígeno claro y dudoso efecto de aumento de la termogénesis.



- Asociado a dieta hipocalórica ha demostrado disminuir una media de unos 4,5 Kg más que el placebo a largo plazo (12-24 meses).
- Dosis habitual de 10 mg/día, máxima 15 mg/d.
- Como efectos secundarios destaca el posible aumento de presión arterial (una media de 1-3 mmHg) y de la frecuencia cardíaca (una media de 3 lpm).
- Está contraindicado si se toman antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) por riesgo de síndrome serotoninérgico, o en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias.

#### **Orlistat (Xenical® comp. de 120 mg).**

- Inhibe la lipasa pancreática consiguiendo una disminución de la absorción intestinal de la grasa de la dieta (aprox. 30%).
- Ha demostrado que asociado a dieta hipocalórica consigue una pérdida de peso de unos 3-4 Kg más que el placebo a largo plazo (12-24 meses).
- La dosis habitual es de 120 mg en cada comida rica en grasas, que en nuestro medio suelen ser comida y cena, aunque puede darse 3 veces al día.
- Los efectos secundarios más habituales incluyen la flatulencia, diarrea, más acusada cuanto más grasa es la dieta, y a veces la incontinencia fecal. Está descrita una leve disminución de la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E, que rara vez tiene significación clínica.
- La terapia combinada Orlistat + Sibutramina no ha demostrado aumentar el efecto de la pérdida de peso.

#### **Rimonabant (Acomplia® comp. 20 mg).**

- Bloquea selectivamente el receptor CB1 endocannabinoide, implicado en la regulación del apetito y el peso corporal.
- Asociado a dieta hipocalórica ha demostrado conseguir una pérdida de peso de 4-7 Kg más respecto a placebo a largo plazo (12-24 meses). La dosis más efectiva es la de 20 mg/día.



- Consigue efectos metabólicos beneficiosos añadidos: disminución de la resistencia insulínica y los triglicéridos y aumento de HDL.
- Como efectos secundarios se han descrito cambios de humor, ansiedad y depresión así como digestivos inespecíficos (náuseas, diarrea).

### Otros fármacos.

- Otros no específicos de la pérdida de peso, pero que pueden utilizarse como ayuda a la dieta son la fluoxetina en pacientes obesos deprimidos, que ha demostrado producir una discreta pérdida de peso (0,5-1 Kg) al inicio del tratamiento y la metformina en diabéticos (pérdidas de 1-2 kg).
- Los suplementos de plantas como el chitosan, picolinato de cromo, ephedra cínica o MaHuang, goma guar, glucomanano, plantago, yohimbina, etc., no han demostrado eficacia y/o seguridad a medio o largo plazo, de modo que no se recomiendan en la actualidad.

## 4. CIRUGIA BARIÁTRICA.

---

### INDICACIONES.

- La cirugía bariátrica está indicada en pacientes obesos entre 18 y 65 años en los que haya fracasado el tratamiento dietético-farmacológico y que presenten: *IMC >40 o IMC >35 asociando comorbilidades importantes derivadas de la obesidad (diabetes, apnea del sueño etc).*
- Son contraindicaciones de la cirugía bariátrica la presencia de trastornos psiquiátricos graves como depresión mayor, psicosis o trastornos de la conducta alimentaria, el riesgo quirúrgico o anestésico inaceptable, y la incapacidad para el cumplimiento terapéutico, que incluye el tratamiento de por vida con suplementos vitamínicos.
- La indicación de cirugía en sujetos >65 años o <18 es todavía discutida.



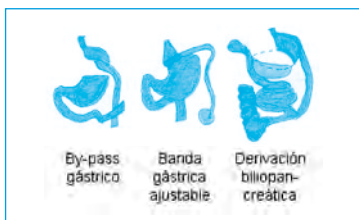
**TÉCNICAS.**

- Procedimientos restrictivos: Disminuyen la capacidad del estómago y limitan la ingesta. Son las técnicas más sencillas y de menor mortalidad, pero permiten una reducción de peso menor que otras, en torno al 45-55% del exceso de peso inicial (20-25% del peso inicial), que además puede recuperarse parcialmente con el tiempo si hay dilatación gástrica o si el paciente es un “comedor de dulces” o “picoteador”.
  - *Banda gástrica ajustable.* Se realiza por vía laparoscópica y consiste en colocar un anillo de silicona alrededor de la parte alta del estómago, el cual va conectado a un sistema de infusión subcutáneo. La inyección de suero salino en el sistema lleva a la reducción del diámetro de la banda, por lo que el grado de restricción del estómago es ajustable desde el exterior.
  - *Gastroplastia vertical anillada.* Consiste en dividir el estómago verticalmente con una sutura de grapas. Está siendo desplazada por la anterior al ser más invasiva y tener más complicaciones.
  - *Balón intragástrico endoscópico,* que no siendo quirúrgico merece mencionarse aquí. Permite una pérdida de peso inicial de aproximadamente un 38% del exceso de peso y sirve de paso previo a cirugías posteriores en pacientes con obesidades muy severas, ya que dicha pérdida inicial disminuye significativamente su riesgo quirúrgico.
- Procedimientos malabsortivos: Persiguen disminuir la longitud de intestino delgado funcional y, por tanto, producir una malabsorción de nutrientes. La más empleada es la:
  - *Derivación biliopancreática tipo Scopinaro.* Gastrectomía parcial con gastroileostomía, y derivación de la secreción biliar y pancreática por un asa larga, quedando muy corto el canal común que lleva a la vez alimentos y secreción enzimática, por lo que se produce una malabsorción muy importante. Consigue una gran pérdida de peso, hasta un 70% del exceso de peso inicial, pero se asocia a una



mayor morbimortalidad perioperatoria y a una gran tasa de complicaciones metabólicas tardías.

- Procedimientos mixtos: Asocian un componente restrictivo y otro malabsortivo.
  - *By-pass gástrico en Y de Roux*. Es una técnica mixta de predominio restrictivo (reservorio gástrico conectado al resto de la vía digestiva por una gastroyeyunostomía con estoma estrecho), con un componente malabsortivo (derivación de la secreción del resto del estómago -que en esta técnica sí se conserva- del páncreas y vía biliar por un asa que llega al canal común a unos 75-150 cm (rango 50-500) distal a la gastroyeyunosomía). Con esta técnica se consiguen pérdidas de peso de hasta un 60-68% del exceso de peso inicial (35-40% del peso inicial), sin tantos déficits nutricionales como las técnicas malabsortivas puras, por lo que es considerado el patrón de oro en la actualidad.



### MANEJO DIETÉTICO POSTOPERATORIO.

- Primeras 2 semanas: DIETA LÍQUIDA: Ingesta de 30-60 mL cada 2-3 horas únicamente de alimentos líquidos: agua, sopas, infusiones, zumos etc. Se recomienda durante esta fase consumir 1 suplemento específico hiperproteico líquido al día, a poder ser no hipercalórico (Optisource®, Vegefast®...)
- Semanas de la 2ª a la 4ª: DIETA TRITURADA: Realizar 4-6 ingestas diarias de alimentos líquidos o triturados, incluyendo purés, batidos, yogur, etc. Se insistirá en incluir alimentos ricos en proteínas.



- Semanas de la 4ª a la 6ª: DIETA BLANDA O DE TRANSICIÓN: Se incorporan progresivamente alimentos de consistencia blanda en su estado natural: pescado, huevos, verdura cocida, carne picada, fruta blanda, arroz, pasta, legumbres...
- A partir de la 6ª semana: DIETA LIBRE.
- En cualquiera de las fases el paciente debe comer lentamente, masticando bien los alimentos, raciones pequeñas, parar de comer si siente plenitud, no beber durante las comidas (mejor 30 minutos antes o 60 minutos después) pero asegurar una correcta ingesta hídrica diaria (1-1,5 l/día), tomar alimentos proteicos en cada ingesta, evitar el alcohol (muy calórico, empeora algunos déficits nutricionales y aumenta la probabilidad de úlceras de la anastomosis), las bebidas azucaradas y algunos componentes de alimentos que pueden obstruir los estomas (piel de frutas, huesos...).
- A los 3 meses el paciente suele ser capaz de comer al menos 1000 Kcal en 3-4 ingestas y a los 12 meses, tener una ingesta apropiada para su edad y peso, siempre de porciones pequeñas. Hay alimentos que suelen ser peor tolerados: carnes rojas, maíz, arroz, pan fresco, comidas muy grasas. Se recomienda ir introduciendo los alimentos nuevos de uno en uno, para detectar intolerancias.

### COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.

- Los problemas nutricionales más frecuentes tras la cirugía bariátrica son más habituales en los procedimientos malabsortivos puros que en el by-pass gástrico, salvo el déficit de B<sub>12</sub> que es típico de esta última técnica. Muy raros en las técnicas restrictivas puras.
- Para el manejo del hiperparatiroidismo secundario a la malabsorción (sobre todo en Scopinaro) consultar el tema del metabolismo del calcio.
- Debido a la frecuencia de hipovitaminosis todos los pacientes son tratados desde el alta de la cirugía con multivitamínicos comerciales enriquecidos con oligoelementos (Rochevit®,



Supradyn®...), que a veces son suficientes para cubrir sus requerimientos, salvo en el caso de algunos nutrientes como Fe y calcio, cuya suplementación es la norma, salvo en casos de procedimientos restrictivos, que son más raros, aunque pueden aparecer por mala tolerancia a carnes rojas o patrones de alimentación inapropiados.

- Para su tratamiento específico consultar el tema de vitaminas y oligoelementos.

Fase	Complicación	Manejo
FASE 1 1-6 sem postQx	Sangrado, dehiscencias, perforación, obstrucción, infección herida.	Quirúrgico.
	TEP, IAM, infección respiratoria.	Médico específico.
FASE 2 7-12 sem	Vómitos persistentes (a diario): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis del estoma.</li> <li>• Úlceras marginales de la anastomosis.</li> <li>• Intolerancias alimentarias, mala técnica de alimentación.</li> </ul>	Realizar estudio baritado. Dilatación endoscópica. Tratamiento Qx. IBP, sucralfato, vagotomía.
	Síndrome de Dumping.  Diarrea. • Esteatorrea.  • Sobrecrecimiento bacteriano.	Consejo dietético:  Evitar comidas ricas en H de C. simples. Análogos de somatostatina si rebelde.  Disminuir el contenido graso de las comidas.  Si se confirma con test específico: antibióticos.
FASE 3 >12 sem	Déficits nutricionales y alteraciones metabólicas. Litiasis renal por hiperoxaluria.	Tratamiento médico.  Disminuir la grasa de la dieta para disminuir la esteatorrea. Evitar alimentos con gran cantidad de oxalato: té, refrescos de cola, algunas verduras.
	Colelitiasis.	Profilaxis con ac. ursodeoxicólico o colecistectomía simultánea a la Qx. bariátrica.
	Obstrucción intestinal por bridas y hernias internas. Reflujo y esofagitis.	Quirúrgico.  Antiácidos, IBP, Qx.

TEP: tromboembolismo pulmonar, IAM: infarto agudo de miocardio, IBP: inhibidores bomba protones, Qx: cirugía.





### Bibliografía.

1. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Rev Esp Obes 2007;7-48.
2. Wadden TA, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Eng J Med 2005; 353:2111-20.
3. Li Z, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 2005; 142:532-546.
4. Despres JP, et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Eng J Med 2005; 353:2121-34.
5. Buchwald H, Avidor Y, Branald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004; 292:1724.
6. Pakes E. Nutritional management of patients after bariatric surgery. Am J Med Sci 2006; 331:207-213.
7. Shah M, Simha V, Garg A. Long term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities and nutritional status. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4223.

## REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

*Canovas B, Luque M*

### 1. PROTEÍNAS.

- 1 g de proteínas = 4 Kcal.
- 6,25 g de proteínas contienen 1 g de nitrógeno.
- Los aminoácidos se dividen en esenciales si deben ser consumidos en la dieta ya que el organismo no los sintetiza, no esenciales o capaces de ser sintetizados por el organismo y facultativamente esenciales cuando pueden ser sintetizados pero en determinadas situaciones se pueden convertir en esenciales.
- Los alimentos que contienen todos los aminoácidos esenciales se denominan proteínicos completos o de alto valor biológico (carne, pescado, huevos y leche).
- Deben constituir un 15% del aporte calórico total de una dieta equilibrada en el sujeto sano.
- Requerimientos proteicos basales de un adulto sano: 0,8 g de proteínas/Kg de peso/día. En crecimiento, adolescencia, embarazo y lactancia estas necesidades aumentan, siendo un 30 y 40% superiores en estos dos últimos casos respectivamente.
- En situaciones de estrés las necesidades aumentan: 1,5-2,5 g/Kg/día.
- En situaciones de insuficiencia renal por nefropatía diabética se recomienda disminuir el aporte a 0.6 g/kg/día.
- Los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) no presentan paso hepático derivándose directamente hacia el metabolismo proteico, siendo este hecho especialmente importante en los casos de encefalopatía hepática.

#### CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS

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



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

## 2. HIDRATOS DE CARBONO.

- 1 g de hidratos de carbono = 4 Kcal. 1 g de fibra = 1- 2.5 kcal.
- Deben constituir un 50-60% del aporte calórico total de una dieta equilibrada.
- Se dividen en monosacáridos (3 a 6 átomos de carbono), oligosacáridos (2 a 10 moléculas de monosacáridos) y polisacáridos o glúcidos (> 10 moléculas de monosacáridos).
- Con el fin de minimizar la proteólisis muscular y cetogénesis se debe asegurar un aporte mínimo de 130 g de hidratos de carbono al día.
- Es recomendable que 2/3 de los hidratos de carbono se aporten en forma compleja y 1/3 en forma de oligosacáridos.
- Recomendaciones diarias de fibra: 20-30 g/día o 10 g/1000 Kcal. La fibra dietética, principalmente la soluble, es digerida por las bacterias colónicas en grado variable formándose ácidos grasos de cadena corta que intervienen en el mantenimiento de la flora intestinal, como sustrato energético del enterocito, en la regulación de la circulación colónica e inervación autónoma, y en la liberación de hormonas a nivel del tubo digestivo.

## 3. LÍPIDOS.

- 1 g de grasas = 9 Kcal.
- Deben constituir el 30-35% del aporte calórico de una dieta



equilibrada: 10-20% como grasas monoinsaturadas, 7-10% como saturadas y un 6-10% de polinsaturadas (omega 6 un 5-8% y omega 3 un 1-2%). Requerimientos de ácidos grasos esenciales (ácido linoleico y  $\alpha$ -linolénico no sintetizables por el organismo): 3-5 g/día. Consumo máximo recomendado de colesterol: 300 mg/día.

- Los triglicéridos de cadena media (MCT) (1g = 8 Kcal) poseen una estructura de 8 a 12 átomos de carbono. Son absorbidos directamente por el enterocito sin la acción de la lipasa ni sales biliares pasando directamente a la circulación portal.
- Debido al potencial efecto inmunosupresor no se recomienda un aporte de LCT superior a 1 g por Kg de peso en las fórmulas utilizadas en nutrición parenteral (NP).

#### 4. MICRONUTRIENTES Y AGUA.

- Ingestas dietéticas de referencia de minerales y agua. Aparecen con asteriscos las ingestas adecuadas y sin el las ingestas diarias recomendadas variando ambas según la situación fisiológica.

	> 9 años	1- 9 años
<b>Calcio (mg/día)</b>	1000-1300*	500-800*
<b>Fósforo (mg/día)</b>	700-1250	500
<b>Magnesio (mg/día)</b>	240-820	80-130
<b>Sodio (mg/día)</b>	1200-1500*	1000-1200*
<b>Potasio (mg/día)</b>	4500-4700* (5100 en gestantes)	3000-3800*
<b>Cloro (mg/día)</b>	1800-2300*	1500-1900*
<b>Hierro (mg/día)</b>	8-18 (27 en gestantes)	7-10
<b>Yodo (mcg/día)</b>	120-150 (220 en gestantes)	90
<b>Zinc (mg/día)</b>	8-11	3-5



	> 9 años	1- 9 años
<b>Cobre (mcg/día)</b>	700-900 (1000 en gestantes)	340-440
<b>Selenio (mcg/día)</b>	40-60	20-30
<b>Manganeso (mg/día)</b>	1,6-2.3*	1.2-1.5*
<b>Fluor (mg/día)</b>	2-4*	0.7-1*
<b>Molibdeno (mg/día)</b>	34-50	17-22
<b>Cromo (mcg/día)</b>	25-30*	11-15*
<b>Agua (litros/día)</b>	2.1-3.7*	1.3-1.7*

- Aporte en Nutrición parenteral:  
Na en nutrición parenteral: 1-2 mM/Kg/día o 100-150 mEq/día; K: 1-2 mM/Kg/día; Cl: 50-90 mM/24 horas; Ca: 5 mM (10-25 mEq)/día; Mg: 4-10 mM (8-20 mEq)/día; P:10 mM/1000 Kcal de aporte energético
- Requerimientos diarios de agua en situación basal: 2500-3000 cc/día: 1500 cc como agua libre, 1000 cc aportados en los alimentos y 250-300 cc formados del metabolismo oxidativo de los nutrientes.
- Pérdidas de agua en situaciones basales: orina: 1500 cc/día; sudor: 50 cc; pérdidas insensibles a través de la piel: 500 cc; 400 cc del aire exhalado y 100 cc en las heces.
- Existen diferentes formas de estimar rápidamente las necesidades diarias de agua:
  - 1 cc por Kcal de gasto energético total.
  - Adulto atlético: 40 cc/Kg de peso; resto de adultos: 35 cc/Kg de peso; ancianos: 30 cc/Kg de peso.
  - 100 cc por los 1º 10 Kg de peso + 50 cc por los 2º 10 Kg de peso + 20 cc por cada de Kg de peso adicional en < de 50 años y 15 cc en > de 50 años.
- Éstas son estimaciones en condiciones ambientales medias. Modificar si temperatura excesiva, fiebre, deshidratación, hemorragias, diarrea, quemaduras, etc.
- Máximo volumen aportable en una bolsa de nutrición parenteral NP son 3000 cc. Si se requieren aportes mayores



se administran por vía periférica o bien se fracciona la NP en más de una bolsa.

PÉRDIDAS DE ELECTROLITOS POR DRENAJES				
Secreción obtenida por la ostomía	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	HCO <sub>3</sub> (mEq/l)
Gástrica	60	10	130	-
Duodenal	140	5	80	-
Ileon	140	5	204	30
Colon	60	30	40	-
Bilis	145	5	10	35

## 5. VITAMINAS (ver capítulo de vitaminas).

## 6. GUIAS ALIMENTARIAS.

- Para facilitar a la población las recomendaciones de ingesta previamente descritas se han elaborado las guías alimentarias (rueda de alimentos, pirámide o rombo de alimentación,...). En la siguiente tabla se puede observar la de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria.



Grupos de alimentos	Frecuencia recomendada (en bruto y neto)	Peso de cada ración	Medidas caseras
Patatas, arroz, pan, pan integral y pasta	4-6 raciones al día + formas integrales	60-80 g de pasta, arroz; 40-60 g de pan; 150-200 g de patatas	1 plato normal; 3-4 rebanadas o un panecillo; 1 patata grande o 2 pequeñas
Verduras y hortalizas	> 2 raciones al día	150-200 g	1 plato de ensalada variada; 1 plato de verdura cocida; 1 tomate grande, 2 zanahorias
Frutas	> 3 raciones al día	120-200 g	1 pieza mediana, 1 taza de cerezas o fresas, 2 tajadas de melón
Aceite de oliva	3-6 raciones al día	10 ml	1 cucharada sopera
Leche y derivados	2-4 raciones al día	200-250 ml de leche; 200-250 g de yogur; 40-60 g de queso curado; 80-125 g de queso fresco	1 taza de leche; 2 unidades de yogur; 2-3 lonchas de queso; 1 porción individual
Pescado	3-4 raciones a la semana	125-150 g	1 filete individual
Carnes magras, aves y huevos	3-4 raciones de cada a la semana Alternar su consumo	100-120 g	1 filete pequeño, 1 cuarto de pollo o conejo, 1-2 huevos
Legumbres	3-4 raciones a la semana	60-80 g	Un plato normal individual



Grupos de alimentos	Frecuencia recomendada (en bruto y neto)	Peso de cada ración	Medidas caseras
Frutos secos	3-7 raciones a la semana	20-30 g	Un puñado o ración individual
Embutidos y carnes grasas	Ocasional y moderado		
Dulces, tentempiés y refrescos	Ocasional y moderado		
Mantequilla, margarina y bollería	Ocasional y moderado		
Agua de bebida	4-8 raciones al día	200 ml aprox.	1 vaso o botellín
Cerveza o vino	Consumo opcional y moderado en adultos	Vino: 100 ml cerveza: 200 ml	1 vaso o copa
Práctica de actividad física	Diario	> 30 min	





## 7. REQUERIMIENTOS CALÓRICOS.

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

### DETERMINACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS ENERGÉTICOS BASALES.

Solo citaremos los métodos más utilizados en la práctica clínica.

#### • *Calorimetría indirecta.*

Basada en la determinación de  $O_2$  y  $CO_2$  entre el aire inspirado y espirado. Tanto la cantidad de calorías generadas por litro de  $O_2$  consumido como la cantidad de  $O_2$  que se precisa para la oxidación de cada sustrato (H.C., lípidos, proteínas), así como para la generación de  $CO_2$  son constantes y conocidas. Permite el cálculo del cociente respiratorio: anhídrido carbónico producido/oxígeno consumido, un índice que informa del tipo de sustrato que está preferentemente siendo utilizado.  $<0,7$ : Cetogénesis activa;  $>1$ : Lipogénesis neta. Disponible en pocos hospitales.

#### • *Ecuación de Harris-Benedict.*

Basada en datos antropométricos y de laboratorio de grandes series de voluntarios sanos. En los pacientes obesos aplicar el peso corregido. Gasto metabólico basal (sujetos sanos y en reposo): Hombre:  $66,47 + (13,75 \times \text{peso en Kg}) + (5 \times \text{altura en cm}) - (6,76 \times \text{edad en años})$  Mujer:  $655,1 + (9,56 \times \text{peso en Kg}) + (1,85 \times \text{altura en cm}) - (4,86 \times \text{edad en años})$  A este gasto energético basal se le aplica un factor de estrés que en la práctica clínica se sitúa entre 1,2 y 1,5 en función de la patología de base y gravedad del paciente y un coeficiente de actividad que varía entre 1 y 1.5 según sea dicha actividad.

#### • *Ecuación de Ireton-Jones.*

Basada en estudios en pacientes hospitalizados

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

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

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

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



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

Pacientes sedentarios: 20-25 Kcal/Kg  
 Pacientes gravemente enfermos: 25-30 Kcal/Kg  
 Pacientes hipermetabólicos: 30-35 Kcal/Kg  
 Pacientes que necesitan ganar peso: 30-35 Kcal/Kg  
 Se recomienda que en el aporte calórico se incluyan tanto las calorías no proteicas como proteicas, con un cociente aproximado entre calorías no proteicas y gramos de nitrógeno variable según el grado de estrés: Leve: 130-150/1; Moderado: 110-130/1; Severo: 80-110/1.

<b>Ecuación de Harris-Benedict</b>	<b>Hombres:</b> $66,47 + (13,74 \times P) + (5,03 \times A) - (6,75 \times E)$ <b>Mujeres:</b> $665,1 + (9,56 \times P) + (1,85 \times A) - (4,68 \times E)$		
<b>Ecuación de Owen</b>	<b>Hombres:</b> $GE = 879 + (10,2 \times P)$ <b>Mujeres:</b> $GE = 795 + (7,18 \times P)$		
<b>Ecuación de Mifflin-St. Joer</b>	<b>Hombres:</b> $GE = 5 + (10 \times P) + (6,25 \times A) - (5 \times E)$ <b>Mujeres:</b> $GE = -161 + (10 \times P) + (6,25 \times A) - (5 \times E)$		
<b>Ecuación de la FAO/OMS</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
	0-3	60,9 x P - 54	61,0 x P - 51
	3-10	22,7 x P + 495	22,5 x P + 499
	10-18	17,5 x P + 651	12,2 x P + 746
	18-30	15,3 x P + 679	14,7 x P + 496
	30-60	11,6 x P + 879	8,7 x P + 829
	> 60	13,5 x P + 487	10,5 x P + 596
<b>Ecuación de Ireton-Jones</b>	<b>GER</b> (respiración espontánea) = $629 - (11 \times E) + (25 \times P) - (609 \times O)$ <b>GER</b> (respiración mecánica) = $1.784 - (11 \times E) + (5 \times P) + (244 \times S) + (239 \times T) + (804 \times Q)$		
<b>Ecuación de Roza</b>	<b>Hombres:</b> $88 + (4,7 \times A) + (123 \times P) - (5,6 \times E)$ <b>Mujeres:</b> $447,5 + (3,04 \times A) + (9,2 \times P) - (4,3 \times E)$		
<b>Ecuación de Kleiber</b>	<b>Hombres:</b> $71,2 \times P^{3/4} [1 + 0,004 \times (30 - E) + (0,001 \times A) - 43,4]$ <b>Mujeres:</b> $65,8 \times P^{3/4} [1 + 0,004 \times (30 - E) + (0,018 \times A) - 42,1]$		
<b>Ecuación de Quebbemann</b>	<b>Hombres:</b> $789 \times SC + 137$ <b>Mujeres:</b> $544 \times SC + 414$		
<b>Ecuación de Swinamer</b>	<b>GER</b> (kcal/día) = $(SC \times 941) - (E \times 6,3) + (Tm \times 104) + (FR \times 24) + (Vt \times 804) - 4.243$		

GE: gasto energético; GER: gasto energético en reposo; P: peso (kg); A: altura (cm); E: edad (años); O: obesidad (> 30% peso ideal); S: sexo (hombre:1; mujer: 0); T: trauma; Q: quemadura; SC: superficie corporal (m<sup>2</sup>); Tm: temperatura máxima en las 24 h previas (°C); FR: frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto); Vt: volumen corriente (litros).



## VALORACIÓN NUTRICIONAL

*Canovas B, Luque M*

- La desnutrición afecta en mayor o menor grado del 30 al 50 % de los pacientes hospitalizados e influye negativamente en su pronóstico con consecuencias para el paciente, el ámbito sanitario, económico y social.
- La valoración nutricional es esencial en la valoración clínica y constituye la base del soporte nutritivo dentro de un plan integrado de tratamiento.
- El soporte nutricional (SN) se define como la administración de nutrientes y otras sustancias terapéuticas coadyuvantes necesarias, con el propósito de mejorar o mantener el estado nutricional del paciente.
- Tres aspectos son fundamentales en el soporte nutricional: la selección de aquellos pacientes que lo requieren, la elección del tipo de nutrición y la vía de administración de la misma.
- Indicadores de riesgo de desnutrición:
  - a) Pérdida involuntaria de > 10% del peso habitual en los 6 meses precedentes.
  - b) Pérdida involuntaria de > 5% del peso habitual en 1 mes.
  - c) Pérdida involuntaria que lleva a un peso < del 20% del peso ideal, especialmente en presencia de enfermedad crónica o incremento de los requerimientos metabólicos.
  - d) Prealbumina < 10 mg/dL o transferrina < 100 mg/dL.
  - e) IMC < 18,5 Kg/m<sup>2</sup>.
  - f) Inadecuada ingesta alimentaria durante más de 7 días.

### 1. SCREENING NUTRICIONAL.

- Fundamental en la evaluación inicial para identificar sujetos de riesgo que requieren una valoración más extensa de cara a una intervención lo más precoz posible.
- Screening inicial: peso, talla, cambios ponderales recientes, diagnóstico principal y comorbilidades.
- Existen diversos cuestionarios validados para diferentes tipos



de pacientes en riesgo de desnutrición, que se caracterizan por su simplicidad de ejecución, su reproducibilidad y su alta rentabilidad para detectar desnutrición:

**Evaluación global subjetiva (SGA del inglés Subjective Global Assessment).**

Evaluación nutricional basada en la historia clínica y examen físico, uno de los más utilizados sobretudo en pacientes que van a ser sometidos a cirugía gastrointestinal. Existe un modelo aplicable a pacientes oncológicos. Utiliza parámetros de la historia clínica y la exploración física.

A. DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE
1. Pérdida peso: 1. En 6 meses: total.....Kg, % perdido..... 2. En las últimas 2 semanas: no cambio.....; aumento.....; descenso.....
2. Cambios alimentación: 1. No cambio 2. ....Cambio.....duración.....semanas..... tipo:.....subóptima dieta sólida;.....dieta líquida .....líquidos hipocalóricos;.....ayuno
3. Síntomas GI > 2 sem: 1. No síntomas 2. Nauseas 3. Vómitos 4. Diarreas 5. Anorexia
4. Capacidad funcional: 1. ....No disfunción 2. ....Disfunción.....duración.....m. .....tipo..... Trabajo subóptimo ..... Baja laboral ..... Encamado
5. Estrés y enfermedad: 1. Diagnóstico primario (especificar) 2. Demanda metabólica (estrés):.....no estrés;.....estrés bajo 3. ....moderado;.....estrés alto



**B. DATOS DE EXPLORACIÓN FÍSICA**

0 = Normal, 1 = déficit leve, 2 = moderado, 3 = severo

1. Pérdida grasa subcutánea en tríceps o costillas
2. Pérdida masa muscular (deltoides, cuádriceps)
3. Edema maleolar o sacro
4. Ascitis

**C. EVALUACIÓN SUBJETIVA**

.....A: Bien nutrido

.....B: Malnutrición moderada o bajo sospecha de estarlo

.....C: Gravemente desnutrido

**Mini Nutritional Assessment (MNA).**

Cuestionario utilizado en la edad geriátrica, para detectar riesgo nutricional precoz, ya que incluye aspectos mentales y físicos que afectan al estado nutricional de los ancianos así como un cuestionario dietético.

Consta de 2 partes una inicial de cribado, muy sencilla de realizar, y cuando la puntuación es menor o igual que 11, es cuando hay que completar la segunda, pues la parte final sirve como valoración nutricional. La segunda parte es un desarrollo más amplio de los apartados vistos al inicio en el que se valoran 18 puntos que incluyen datos antropométricos, valoración general y valoración dietética.

Debe ser administrado por un profesional y requiere de 10 a 15 minutos. Está validado demostrando que los pacientes detectados como en riesgo, presentaban resultados adversos de salud, capacidades sociales, mortalidad y un mayor número de visitas al médico de atención primaria.

*El MNA es el método de cribado nutricional recomendado por la ESPEN en anciano frágil.*

A. ¿Ha disminuido la ingesta por falta de apetito, problemas de masticación, deglución o digestivos en los 3 últimos meses?

0 = Anorexia grave

1 = Moderada

2 = Sin anorexia



<p>B. Pérdida peso durante últimos 3 meses</p> <p>0 ≥3 kg</p> <p>1 = No sabe</p> <p>2 = 1-3 kg</p> <p>3 = No pérdida peso</p>	<input type="text"/>
<p>C. Movilidad:</p> <p>0 = Encamado o sillón</p> <p>1 = Se levante pero no sale de casa.</p> <p>2 = Sale a la calle</p>	<input type="text"/>
<p>D. ¿Ha sufrido estrés psicológico o una enfermedad aguda en los últimos 3 meses?</p> <p>0 = Sí    1 = No</p>	<input type="text"/>
<p>E. Problemas neuropsicológicos</p> <p>0 = Demencia severa ó depresión</p> <p>1 = Demencia leve</p> <p>2 = Sin problemas</p>	<input type="text"/>
<p>F. IMC</p> <p>0 = &lt;19</p> <p>1 = 19-21</p> <p>2 = 21-23</p> <p>3 = &gt;23</p>	<input type="text"/>
<p>TOTAL ≤ 11 EXISTE RIESGO NUTRICIONAL: Continuar el test</p>	

*Una vez que se completa la primera parte si la puntuación es >11 habrá que reevaluar periódicamente, si es ≤ de 11 hay que continuar con el test y en función del resultado hacer una valoración completa o reevaluar periódicamente.*

<p>G. ¿El paciente vive independiente en su domicilio?</p> <p>0 = Sí    1 = No</p>	<input type="text"/>
<p>H. ¿Toma más de 3 medicaciones al día?</p> <p>0 = Sí    1 = No</p>	<input type="text"/>
<p>I. ¿Úlceras o lesiones cutáneas?</p> <p>0 = Sí    1 = No</p>	<input type="text"/>
<p>J. ¿Cuántas comidas completas toma al día (equivalentes a dos platos o postres)?</p> <p>0 = Una    1 = Dos    2 = Tres</p>	<input type="text"/>



K. ¿Consume el paciente productos lácteos al menos una vez al día?, ¿huevos o legumbres una o dos veces por semana?, ¿carne o pescado diariamente? 0 = 0 ó 1 Sí    0.5 = 2 Síes    1 = 3 Síes	<input type="text"/>
L. ¿Consume frutas o verduras al menos dos veces al día? 0 = Sí    1 = No	<input type="text"/>
M. ¿Cuántos vasos de agua u otro líquido toma al día? 0 = Menos de 3    0.5 = de 3 a 5    1 = más de 5	<input type="text"/>
N. Forma de alimentarse 0 = Necesita ayuda    1 = Se alimenta con dificultad 2 = Se alimenta solo sin dificultad	<input type="text"/>
O. ¿Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = Malnutrición grave    1 = Malnutrición moderada o no sabe 2 = Sin problemas de nutrición	<input type="text"/>
P. ¿Cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0 = Peor    0.5 = No lo sabe    1 = Igual    2 = Mejor	<input type="text"/>
Q. Circunferencia braquial (CB en cm): 0 ≤ 21    0.5 = 21-22    1 ≥ 22	<input type="text"/>
R. Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm): 0 ≤ 31    1 ≥ 31	<input type="text"/>

### Nutritional Risk Screening (NRS).

Es el método propuesto por la ESPEN en 2003 para la detección del riesgo nutricional en el ámbito hospitalario. Se divide en 2 apartados, uno inicial o de pre-cribaje con 4 preguntas sencillas. Si la respuesta es afirmativa a una de ellas, se pasa al siguiente paso de cribaje final, en el que se valoran tanto el IMC, como la ingesta y la pérdida de peso para valoración nutricional, y la gravedad de la enfermedad. Además se añade un punto más por edad  $\geq 70$  años. El valor predictivo de este método ha sido validado en estudios que lo aplican de forma retrospectiva, teniendo capacidad para detectar los pacientes que tenían una mayor probabilidad de experimentar mejoría clínica con el soporte nutricional, y en estudios prospectivos, en los que la intervención nutricional mejoró la estancia media.



Es bastante fiable en cuanto a la variabilidad interobservador entre enfermeras, dietistas y médicos y es aplicable a la gran mayoría de los pacientes.

CRIBAJE INICIAL O PRECRIBAJE	SI	NO
1. ¿Es el índice de masa corporal $< 20.5\text{kg/m}^2$ ?		
2. ¿Ha perdido el paciente peso en los últimos 3 meses?		
3. ¿Ha reducido el paciente su ingesta en la última semana?		
4. ¿Está el paciente gravemente enfermo? (p. ej., en UCI)		

*SI:* Si la respuesta a cualquiera es sí, hacer cribaje final.

*NO:* Si es no a todas las preguntas, el paciente será reevaluado semanalmente.

CRIBAJE FINAL			
Alteración del Estado nutricional		Gravedad de La enfermedad	
Ausente Puntos: 0	Estado nutricional normal	Ausente Puntos: 0	Requerimientos nutricionales normales
Leve Puntos: 1	Pérdida peso $>5\%$ en 3 meses o Ingesta $<50-75\%$ requerimientos la semana previa	Leve Puntos: 1	Fractura de cadera, pacientes crónicos con complicaciones agudas (cirrosis, EPOC, DM...)
Moderada Puntos: 2	Pérdida peso $>5\%$ en 2 meses o $\text{IMC} = 18.5+$ alteración estado general o Ingesta $<25-60\%$ requerimientos la semana previa	Moderada Puntos: 2	Cirugía mayor abdominal, ICTUS, neumonía grave, tumor hematológico
Grave Puntos: 3	Pérdida peso $>5\%$ en 1 mes ( $15\%$ 3 meses) o $\text{IMC} = 18.5 +$ alteración estado general o Ingesta $0-25\%$ requerimientos la semana previa	Grave Puntos: 3	Lesión craneal, TMO, pacientes en UCI (APACHE $> 10$ )





*Si mayor de 70 años añadir un punto a la puntuación total.  
Puntuación mayor o igual a 3, paciente en riesgo nutricional y se aplicará un plan nutricional.  
Puntuación < 3: reevaluación semanal.*

## 2. VALORACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE DESNUTRIDO.

---

**a) Anamnesis** (todo aquello que pueda aumentar los requerimientos o descender la ingesta).

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

**b) Exploración física.**

- **Evaluar:** dentadura, piel, mucosas, anejos, sistema músculo esquelético y sistema nervioso en busca de causas o consecuencias de desnutrición.
- **Parámetros o índices antropométricos:** Evalúan la composición corporal.

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

**Cálculo alternativo de la talla utilizando la altura talón-**



**rodilla:**

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

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

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

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

**b.2 Peso** (al ingreso y periódicamente). Es uno de los mejores parámetros para establecer el grado de desnutrición en ausencia de cambios del estado de hidratación, edemas o ascitis.

**Determinación del peso ideal:**

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

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

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

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

Un método menos exacto pero más rápido es multiplicar la talla en metros al cuadrado por 22 entendiendo como IMC ideal 22.

Otra posibilidad es aplicar las tablas de Alastrue obtenidas en población española en las que se tiene en cuenta la edad, sexo y talla.



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

*Ajustar + 10% según la estructura corporal del individuo.*

#### **Variación del peso respecto al ideal:**

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



**Porcentaje de pérdida de peso:**

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

Ajustar + 10% según la estructura corporal del individuo.

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

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

**Índice de masa corporal:**

I.M.C.:  $\text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$

IMC	Grado de desnutrición
13-15	Extremadamente grave
< 16	Desnutrición grave
16-16.9	Desnutrición Moderada
17-18.4	Desnutrición ligera
18.5-24.9	Normopeso
25-29.9	Sobrepeso
30-39.9	Obesidad
>40	Obesidad mórbida

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

Valoran la reserva de grasa orgánica.



**Pliegue cutáneo del tríceps (P.C.T.).**

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

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

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

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

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



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

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

**Impedanciometría bioeléctrica.**

Basado en diferencias de conductividad de una corriente eléctrica débil entre electrodos colocados en el dorso de los pies y las manos. La conductividad es mayor a través de la grasa y menor a través del agua. Masa corporal magra = Peso corporal – Masa de grasa = Agua corporal total / 0,73. Utilidad en pacientes estables o con inanición relativa, situaciones en las que la determinación de agua corporal total y la hidratación son de valor clínico y en investigación.

**c) Parámetros analíticos. Proteínas plasmáticas.**

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

Proteínas plasmática de vida media corta			
	T1/2	Valores aumentados	Valores disminuidos
<b>Albumina <sup>1</sup></b>	14-20 días	Deshidratación	Hepatopatía, infecciones, síndrome nefrótico, aumento del volumen plasmático, malabsorción, SIDA, cáncer diseminado
<b>Transferrina</b>	8-10 días	Deshidratación, embarazo, hepatitis, ferropenia	Síndrome nefrótico, infecciones crónicas, sobrecarga de hierro, estados catabólicos, hepatopatía



Proteínas plasmática de vida media corta			
<b>Prealbúmina</b>	2-3 días	Insuficiencia renal crónica	Sepsis, diálisis, estados catabólicos agudos, función hepática, postcirugía, traumatismos
<b>Proteína ligada al retinol (PLR)</b>	10-12 horas	Embarazo, insuficiencia renal	Estados catabólicos agudos, déficit de vitamina A, enfermedad hepática

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

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

### Oligoelementos y vitaminas.

Determinación ante sospecha de déficit específico *Test indirectos para el control de homeostasis de ciertas vitaminas:*

- B<sub>12</sub> VCM, Hematocrito.
- Folato Hematocrito, VCM.
- Vitamina C Hematocrito.
- Vitamina K Tiempo de protrombina.



**Otros parámetros sanguíneos.**

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

**Función inmune.**

Test de hipersensibilidad cutánea retardada. Induración: No reactivo: 0 mm; < 5 mm: 1; >5mm: 2 Recuento linfocitario total.

Recuento linfocitario	Grado de depleción	Valores aumentados	Valores disminuidos
1200-2000	Leve	Infecciones Leucemia	Cáncer, estrés metabólico, corticoterapia, enfermedad crónica
900-1200	Moderado		
<900	Severo		

**Determinaciones en orina.**

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

***Creatinuria. Índice cretinina-altura (I.C.A.).***

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

***Coficiente de creatinina.***

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





**Creatinina teórica o ideal** = 23 x Peso ideal

**VARÓN ADULTO** 18 x Peso ideal

**MUJER ADULTA**

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

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

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



**Balance nitrogenado (B.N.)**

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

B.N. (gramos) = Nitrógeno aportado - Nitrógeno metabolizado  
 Nitrógeno aportado = Gramos de proteínas / 6.25

Nitrógeno eliminado = Nitrógeno urinario (Urea (g / L) x 0,56 x volumen urinario de 24 horas) + Pérdida por heces (0,5 g / 24 horas) + 10% del nitrógeno urinario calculado + (Pérdidas por drenajes\*, fístulas, aspiraciones,...) + Pérdida o retención de nitrógeno por variación del nivel de urea en sangre (variación de la urea en gramos x peso en Kg x 1.8)

\* Si la pérdida total es < 200 mL se añadirá 1 g de nitrógeno. Entre 200 y 500 mL, se añadirán 2 g de nitrógeno, > 500 mL se añadirán 3 g de nitrógeno.

**d) Índices pronósticos nutricionales.**

**MULLEN-BUZBY o Prognostic Nutrition Index** (Candidatos a cirugía digestiva).

$158 - (16.6 \times \text{albúmina}) - (0.78 \times \text{PCT}) - (0.2 \times \text{transferrina}) - (5.8 \times \text{puntuación de test cutáneos}^*)$ .

\* 0 = anergia / 1 = <5 mm de induración / 2 = Respuesta normal.

<40 = Bajo riesgo nutricional / 40-50 = Riesgo intermedio / >50 Alto riesgo.

**Nutritional risk index** (morbilidad y mortalidad operatoria).

$[(1,519 \times \text{albúmina sérica (g/L)}) + [0,417 \times ((\text{peso actual} / \text{peso habitual}) \times 100)]$

- 97,5-100: riesgo de desnutrición leve.
- 83,5-97,5: desnutrición moderada.
- <83,5: desnutrición grave.



## SOPORTE NUTRICIONAL

*Canovas B, Luque M*

El soporte nutricional artificial consiste en la administración de nutrientes por vía oral, enteral o parenteral en aquellos pacientes que no puedan cubrir sus requerimientos nutricionales mediante una ingesta oral normal. En general está indicado en pacientes con una inadecuada ingesta oral de más de 7-14 días o en los que sea previsible una ingesta oral inadecuada por un periodo de tiempo >7-14 días. En pacientes previamente desnutridos o en niños este periodo de tiempo se reduce a 3-4 días. Nunca es una urgencia y sólo debe iniciarse en pacientes estables hemodinámicamente.

Candidatos a la instauración de SN especializado son:

- Pacientes desnutridos con una pérdida de peso reciente > 10 % de su peso habitual o que tienen un peso < del 20% del peso ideal.
- Albúmina sérica < 3 g / dL.
- Pacientes previamente bien nutridos que no han podido recibir o no van a recibir alimentación suficiente en >7 días.

### Tipos de soporte nutricional.

Se debe responder a 2 preguntas fundamentales:

- a) ¿Existe integridad, al menos parcial, del tubo digestivo?
- b) Si existe, ¿se puede lograr una alimentación adecuada y suficiente por vía oral? Si no es así, plantear otras vías de acceso al tubo digestivo. Si la ausencia parcial del tubo digestivo o la funcionalidad del mismo no permite una nutrición enteral (NE) utilizar ruta parenteral.

Según las diferentes respuestas nos encontraremos con las siguientes formas de soporte nutricional:

- *Dieta oral basal o modificada con o sin suplementos orales.*  
*Tipos de suplementos orales:*
  - **Energéticos** (a base de lípidos e H. de C.): >1,5-2 Kcal / cc.



- **Proteicos:** >20% del aporte calórico en forma de proteínas.
  - **Energético-proteicos.** Combinan las características de los otros dos
  - **Modulares:** Únicamente un tipo de macronutriente.
  - **Especiales:** Modificaciones específicas de la ingesta de macro o micronutrientes.
- *Nutrición enteral*, cuando las modificaciones de la dieta o la adición de suplementos orales no permiten alcanzar los mínimos requerimientos nutricionales, en fase inicial de adaptación a un intestino corto y en grandes traumatizados o quemados. Se divide en oral si se administran por esta vía un mínimo de 1000 Kcal día o el 50% de los requerimientos energéticos diarios o bien enteral mediante intubación y paso de la nutrición a un punto del tubo digestivo distal a la cavidad oral.

#### Contraindicaciones de nutrición enteral

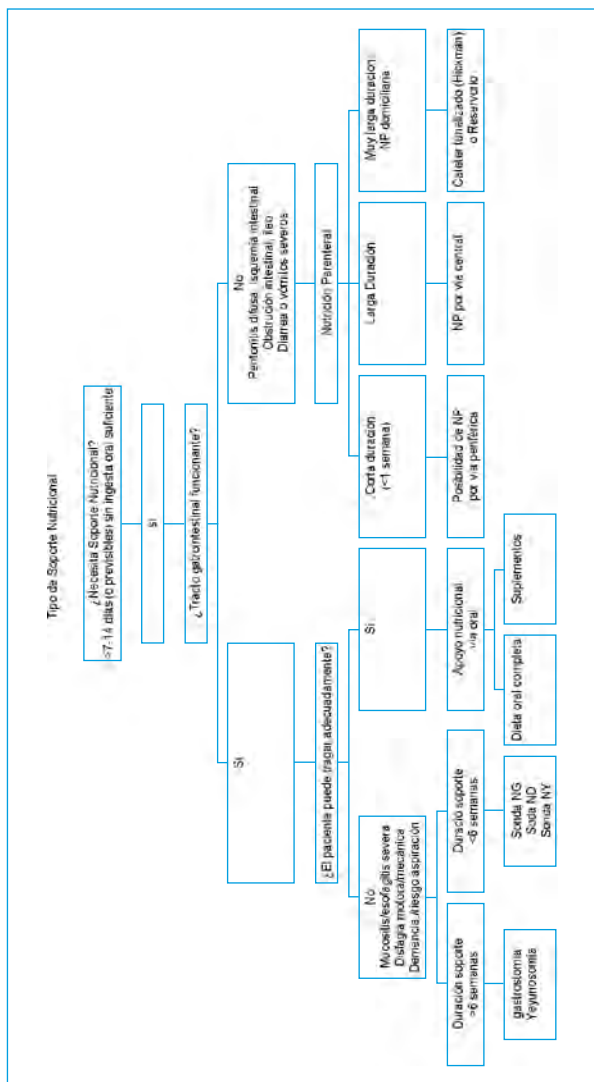
- Pancreatitis aguda severa.<sup>1</sup>
- Fístula proximal o de alto débito.<sup>2</sup>
- Imposibilidad para conseguir un acceso enteral.
- Vómitos o diarrea incoercibles.
- No indicación de medidas invasivas.
- Isquemia grastrointestinal.
- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Íleo paralítico u obstrucción intestinal completa.
- Malabsorción extrema.
- Reflujo gastrointestinal significativo.<sup>1</sup>
- Aspiración previa con SNG.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Puede utilizarse nutrición enteral si se coloca sonda nasoyeyunal distal al ángulo de Treitz o bien yeyunostomía.

<sup>2</sup> No existe contraindicación si se consigue posicionar una sonda distal a la fístula.

- *Nutrición parenteral.* En caso de imposibilidad para la utilización del tubo digestivo o acceso al mismo o bien si necesidad de reposo del tubo digestivo.





## SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN.

---

- Conjunto de alteraciones clínicas que aparece cuando se realimenta a un paciente gravemente desnutrido. Su aparición se ve favorecida por el aporte calórico excesivo y la presencia de situaciones como la anorexia nerviosa, el alcoholismo, la diabetes mal controlada y la depleción previa de micronutrientes.
- Se caracteriza por hiperinsulinemia, hiperglucemia y un descenso brusco de los niveles plasmáticos de algunos elementos intracelulares como el potasio, fósforo, y el magnesio. Puede haber también déficit de tiamina. Clínicamente se traduce en arritmias, insuficiencia cardiaca y respiratoria y alteraciones neurológicas (convulsiones, coma) y tiene una alta mortalidad.
- Profilaxis:
  - Realizar un cálculo adecuado de los requerimientos calóricos para evitar sobrealimentación.
  - Iniciar la reposición lentamente ( nunca más de 1200-1500 Kcal/día el primer día).
  - Asegurar un aporte proteico suficiente, y una adecuada proporción lípidos/glucosa (50/50).
  - Administrar Tiamina 50-250 mg parenterales antes de iniciar el soporte nutricional.
  - Monitorización clínica y analítica (glucemia, función renal, equilibrio ácido-base, electrolitos, calcio, fósforo, magnesio) durante la realimentación.
- Si aparecen signos sugestivos de realimentación:
  - Valorar suspender el aporte calórico temporalmente o al menos disminuirlo drásticamente.
  - Monitorizar y tratar las deficiencias (K, Mg, P).



Complicaciones fisiológicas del síndrome de realimentación		
	Consecuencias	Etiología
<b>Cardiacas y hemodinámicas</b>	Arritmias, insuficiencia cardíaca, alteraciones electrocardiográficas, asistolia, muerte súbita	Hipofosfatemia Hipopotasemia Hipomagnesemia Sobrecarga hídrica
<b>Hematológicas</b>	Cambios en la morfología de la serie roja, anemia hemolítica, disfunción leucocitaria y plaquetaria, trombocitopenia	Hipofosfatemia
<b>Hepáticas Neurológicas</b>	Fallo hepático Sd. Guillain-Barré, parestesias, parálisis de pares craneales, letargia, arreflexia, convulsiones, rabdomiolisis, depresión respiratoria, tetania, ataxia, alteraciones de la personalidad, sd. Wernicke-Korsakov	Hipofosfatemia Hipofosfatemia, Hipokaliemia Hipomagnesemia Déficit de tiamina
<b>Gastrointestinales</b>	Estreñimiento, íleo, empeoramiento de encefalopatía hepática, diarrea	Hipopotasemia Hiperglucemia Sobrecarga hídrica Hipomagnesia
<b>Renales</b>	Poliuria, polidipsia, fallo renal, diuresis osmótica	Rabdomiolisis Sobrecarga hídrica Hiperglucemia Hipopotasemia
<b>Respiratorias</b>	Retención de CO <sub>2</sub> Depresión respiratoria	Intolerancia a hidratos de carbono Hipofosfatemia Hipomagnesemia



<b>Complicaciones fisiológicas del síndrome de realimentación</b>	
<b>Alteraciones metabólicas del síndrome de realimentación</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipofosfatemia</li> <li>- Hipokaliemia</li> <li>- Hipomagnesemia</li> <li>- Hiperglucemia</li> <li>- Hipernatremia</li> <li>- Hiponatremia</li> <li>- Acidosis metabólica hipopotasémica</li> <li>- Cetoacidosis</li> </ul>
<b>Condiciones de riesgo de presentar síndrome de realimentación</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidad mórbida</li> <li>- Pacientes con estrés severo y deplecionados</li> <li>- Pacientes sin ingesta de alimentos durante 7-10 días</li> <li>- Pacientes ancianos con enfermedades crónicas y escasa ingesta</li> <li>- Alcoholismo crónico</li> <li>- Trastornos de la conducta alimentaria</li> </ul>

### Bibliografía.

1. Oliveira Fuster G., Gonzalo Marín M. Actualización en requerimientos nutricionales. *Endocrinología y Nutrición* 2007; 54: 17-30.
2. SENPE. Tratado de Nutrición. Editorial: Acción Médica, Madrid 2005. Tomo IV. Capítulos 4.1- 4.4.
3. Celaya S. Tratado de nutrición artificial. Grupo Aula Médica. Madrid, 1998.
4. ASPEN Board of directors and the clinical guidelines task force. Guidelines for the use of enteral and parenteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26(supl 1).1 SA-138SA.
5. SEEN. Manual de nutrición y metabolismo. Editorial Diaz de Santos, 2006. Capítulos 1-3.
6. Webbs recomendadas:
  - [www.espen.org](http://www.espen.org)
  - [www.nadya-senpe.com](http://www.nadya-senpe.com)
  - [www.semiba.es](http://www.semiba.es)
  - [www.senpe.com](http://www.senpe.com)
  - [www.nutritioncare.org](http://www.nutritioncare.org)





**NUTRICION ENTERAL***Antón T, Luque R, Botella JI***1. INDICACIONES Y VÍAS DE ACCESO.**

- La nutrición enteral (NE) está indicada en todos aquellos pacientes con indicación de soporte nutricional que mantienen un tracto digestivo funcional, ya que ha demostrado ser más barata que la nutrición parenteral (NP), mantener mejor la función y la integridad de la barrera intestinal evitando la translocación de bacterias intestinales y dar lugar a un menor número de complicaciones graves (sépticas, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.) respecto a la NP.
- Son contraindicaciones absolutas para la NE la presencia de peritonitis difusa, obstrucción intestinal o íleo y la isquemia gastrointestinal. La presencia de diarrea o vómitos depende de la severidad de los mismos.
- Determinadas contraindicaciones clásicas como la pancreatitis aguda grave y las fístulas enterocutáneas de alto débito están siendo cuestionadas al aparecer nuevas fórmulas enterales específicas y vías de administración.

**VÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.**

La elección de la vía y el modo de administración depende de varios factores:

- Tiempo estimado de duración del soporte nutricional.
  - Si va a ser <6 semanas, está indicado el acceso con sondas nasogástricas o nasoyeyunales.
  - En pacientes activos con necesidad de nutrición enteral >6 semanas es preferible hacer una ostomía para alimentación (gastrostomía o yeyunostomía).
- Riesgo de aspiración. En determinadas situaciones con alto riesgo de aspiración como la gastroparesia, el reflujo gastroesofágico importante o los antecedentes de neumonía aspirativa de repetición, es mejor optar por acceso a yeyuno (sonda nasoyeyunal o yeyunostomía). También en caso de



resecciones gástricas o cuando hay necesidad de reposo pancreático (pancreatitis aguda). En el resto de pacientes se prefiere un acceso a estómago (sonda nasogástrica o gastrostomía).

- Tolerancia a altos volúmenes de nutrición.
  - El acceso gástrico permite la administración discontinua de la nutrición “en bolos” por la sonda o la gastrostomía. Normalmente se administran con jeringa unos 250-300cc cada vez, unas 4-6 veces al día hasta cubrir los requerimientos. Cada bolo debe administrarse por lo menos en 5-10 minutos.
  - El acceso yeyunal precisa de administración de la nutrición en flujo continuo 24h por bomba o gravedad, ya que el yeyuno no tolera grandes volúmenes.
  - Algunos pacientes con acceso gástrico pueden requerir administración continua para prevenir el riesgo de aspiración o la diarrea, y hay pacientes con accesos yeyunales que toleran una administración cíclica de la NE durante la noche (menos horas, más volumen / minuto). Un adulto puede llegar a tolerar ritmos de hasta 125 mL/hora, pero se suele comenzar a ritmos más lentos los primeros días (20-40 ml/hora).
- Las sondas utilizadas para NE deben ser en cualquier caso de silicona o poliuretano, de calibre variable según el acceso: Nasal: 8-10 French; Ostomía: 15-22 French (1 French = 0,33 mm de diámetro externo).

## COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA ALIMENTACIÓN POR SONDAS TRANSNASALES.

Complicación	Prevención /manejo
Molestias nasofaríngeas y/o sequedad	Usar sondas adecuadas (silicona o poliuretano). Mascar chicles o caramelos sin azúcar. Hacer gargarismos.
Erosiones nasales	Usar sondas adecuadas. Movilizar periódicamente la sonda. Cambiar la sonda de fosa nasal.



Complicación	Prevención /manejo
Absceso del septo nasal	Usar sondas adecuadas. Movilizar periódicamente la sonda. Si aparece fiebre y dolor retirar la sonda y consultar con ORL para tto local. Plantear la posibilidad de ostomía.
Extracción accidental de la sonda	Fijar bien la sonda. Pautar procinéticos si hay nauseas o vómitos. Valorar fármacos para la agitación. Recolocar la sonda o valorar ostomía.

### NE POR GASTROSTOMÍA O YEYUNOSTOMÍA.

- La técnica de colocación puede ser quirúrgica, endoscópica o radiológica. La quirúrgica suele reservarse a pacientes que van a necesitar cirugía abdominal de todas formas o cuando las otras dos no son posibles. Entre la colocación radiológica o endoscópica la decisión depende fundamentalmente de la experiencia de cada centro.

### COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA OSTOMÍAS.

Complicación	Prevención /manejo
Eritema e infección alrededor del estoma	Fijar bien la sonda a la piel para evitar movimiento excesivo. Limpiar diariamente el estoma con agua y jabón y dejar secar. En caso de infección, limpiar con solución antiséptica y dejar secar. Puede ser necesario el uso de antibióticos (Amoxi/Clav 875/125 /8 horas).



Complicación	Prevención /manejo
Fugas de contenido digestivo perisonda	Evitar soporte externo demasiado “apretado”. Cambiar de bolos a nutrición continua para evitar grandes volúmenes gástricos. Óxido de Zinc tópico (Neo bacitrín pomada® /1 aplicación cada 8 horas). Dejar de usar la ostomía unos días. Si hipoalbuminemia considerar NPT transitoria. Si la gastrostomía >1 mes, considerar retirar la sonda 24-48 horas para conseguir un cierre parcial. Si persiste fuga cambiar la sonda a una de calibre mayor (por eso conviene que la sonda inicial sea de tamaño no máximo). Esta medida debe ser de última elección.
Aparición de tejido de granulación	Curas locales con Nitrato de Plata. Cauterización.
Extracción de la sonda	Si es precoz tras su colocación, suele precisar recolocación quirúrgica/radiológica, etc. En caso contrario, sustituir por otra sonda o kit de sustitución, porque le ostomía se cierra espontáneamente en 24-48 h.

## 2. FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL.

### CLASIFICACIÓN Y GENERALIDADES.

- Se clasifican según varios criterios:
  - Criterio principal: complejidad de las proteínas:
    - a) Fórmulas poliméricas (proteínas complejas).
    - b) Fórmulas oligomonoméricas: Peptídicas si tienen péptidos de 2 a 6 aminoácidos. Monoméricas si tienen aminoácidos libres.
  - Criterio secundario: cantidad de proteínas:
    - a) Menos del 18%: normoproteicas.
    - b) Más del 18%: hiperproteicas.
  - Criterios accesorios:
    - a) Densidad energética: menos o igual de 1 Kcal/mL: Isocalóricas. Más de 1 Kcal/mL: concentradas (Hiperca-lóricas).



b) Presencia de fibra: fórmulas sin fibra, fórmulas con fibra.

- Se recomienda el uso de fórmulas poliméricas en general, salvo en pacientes con alteraciones de la absorción, tales como intestino corto, enteritis actínica, etc., brotes severos de enfermedad inflamatoria intestinal o pancreatitis aguda (mejor tolerancia que las poliméricas), en los que están indicadas las fórmulas oligomonoméricas. En estos preparados la presencia de grasas MCT es la norma, aunque en términos absolutos suelen ser dietas pobres en grasas. La osmolaridad es más elevada que en las poliméricas.
- Dentro de las fórmulas pediátricas se incluyen las fórmulas diseñadas para lactantes y niños hasta la pubertad, aunque a partir de los 6-8 años se pueden utilizar fórmulas para adultos. Contienen más porcentaje lipídico y menos proteico que las de adultos. No se incluyen las leches especiales.
- Las fórmulas especiales son aquellas diseñadas específicamente para una enfermedad o situación en la que los requerimientos nutricionales se alejan de la normalidad.
  - Fórmulas específicas para *Hepatopatía Crónica*: Las proteínas se aportan en forma de mezcla de aminoácidos con predominio de aquellos de cadena ramificada frente a los aromáticos. Son ricas en hidratos de carbono y se restringe el aporte de electrolitos
  - Fórmulas específicas para la *Insuficiencia Respiratoria*: Aumentan la proporción de grasas y restringen la de hidratos de carbono, para disminuir la producción de  $\text{CO}_2$ .
  - Fórmulas específicas para *Nefropatía Crónica (prediálsis)*: Aportan una cantidad de nitrógeno limitada y fundamentalmente en forma de aminoácidos esenciales más histidina. Son ricas en hidratos de carbono y el aporte de electrolitos es bajo.
  - Fórmulas específicas para *Síndromes Hiperglucémicos*: La cantidad o fuente hidrocarbonada se modifican para un mejor control glucémico con hidratos de carbono de absorción lenta y menor índice glucémico y son ricas en ácidos grasos insaturados.



- Fórmulas específicas que incorporan Inmunonutrientes: Contienen glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos omega 3 en distintas proporciones, nutrientes necesarios en determinadas situaciones de agresión, estrés o hipermetabolismo.

### VADEMÉCUM.

- **Fórmulas Poliméricas** *nombre comercial (casa comercial)*:
  - Fórmulas Poliméricas Normoproteicas Isocalóricas sin fibra (estándar): Dietgrif estándar (Grifols), Edanec (Abbott), Ensure HN (Abbott), Ensure polvo (Abbott), Fresubin original (Fresenius Kabi), Isosource standard (Novartis), Locasol (SHS), Monogen (SHS), Nutridrink (Clinical nutrition), Nutrison low energy (Nutricia), Nutrison low sodium (Nutricia), Nutrison powder (Nutricia), Nutrison pre (Nutricia), Nutrison soya (Nutricia), Nutrison standard (Nutricia), Osmolite HN (Abbott), Sondalis estándar (Nestlé), Sondalis iso (Nestlé), Vegenat-med Manzana, Naranja, Miel, Chocolate (Vegenat).
  - Fórmulas Poliméricas Normoproteicas Isocalóricas con fibra: Dietgrif estándar fibra (Grifols), Ensure con fibra (Abbott), Fresubin original fibre (Fresenius Kabi) Isosource fibra (Novartis) Isosource: MIX (Novartis), Jevity (Abbott), Novasource GI control (Novartis) Nutrison low energy multi fibre (Nutricia) Nutrison multi fibre (Nutricia), Sondalis estándar fibra (Nestlé) Sondalis fibra (Nestlé).
  - Fórmulas Poliméricas Normoproteicas Concentradas sin fibra: Dietgrif energético (Grifols), Ensure Plus HN (Abbott), Isosource energy (Novartis), Nutrison energy (Nutricia), Sondalis 1,5 (Nestlé).
  - Fórmulas Poliméricas Normoproteicas Concentradas con fibra: Enrich plus (Abbott), Nutrison energy multi fibre (Nutricia).
  - Fórmulas Poliméricas Hiperproteicas Isocalóricas sin fibra: Dietgrif hiperproteico (Grifols), Dietgrif MCT(Grifols), Edanec HN (Abbott), Hipernutril MCT (Clinical Nutrition) Hipernutril MCT hiposódico (Clinical Nutrition), Hipernutril



MCT proteico (Clinical Nutrition) Hipernutril MCT sonda (Clinical Nutrition) Nutrison MCT (Nutricia), Promote (Abbott), Vegenat-med Hortalizas, Verduras, Lentejas. Garbanzos (Vegenat), Vegenat-med Ternera, Pollo, Jamón, Pescado (Vegenat).

- Fórmulas Hiperproteicas Concentradas sin fibra: Fresubin HP energy (Fresenius Kabi), Isosource protein (Novartis), Nutrison protein plus (Nutricia), Osmolite HN plus (Abbott), Sondalis HP (Nestlé), Sondalis HP/HC (Nestlé).
- Fórmulas Hiperproteicas Concentradas con fibra: Isosource protein Fibra (Novartis), Jevity plus (Abbott), Nutrison protein plus multi fibre (Nutricia).

• **Fórmulas Oligomonómicas:**

- Fórmulas Peptídicas Normoproteicas: Dietgrif polipeptídico (Grifols), Peptamen (Nestlé), Peptinutril (elemental sonda) (Clinical Nutrition) Peptinutril 2000/10 elemental (Clinical Nutrition), eptisorb (Nutricia), Survimed OPD (Fresenius Kabi).
- Fórmulas Peptídicas Hiperproteicas: Alítraq (Abbott), Peptinutril 2300/15 elemental (Clinical Nutrition).
- Fórmulas Monoméricas Normoproteicas: Elemental 028 (SHS), Elemental 028 Extra (polvo) (SHS), Elemental 028 Extra líquida (SHS), Emsogen (SHS), Elemental nutril 2000/7 (Clinical Nutrition) Elemental nutril 2000/12 (Clinical Nutrition).

• **Fórmulas específicas:**

- Hepatopatía: Hepatamine (SHS), Hepatical (SHS), Hepatonutril (Clinical Nutrition), Nutricomp hepa (Braun).
- Insuficiencia respiratoria: Oxepa (Abbott), Pulmocare (Abbott).
- Insuficiencia renal: Nefronutril (Clinical Nutrition), Nepro (Abbott) en diálisis, Suplena (Abbott) pre-diálisis.
- Síndromes hiperglucémicos: Diaben (Fresenius Kabi), Diason (Nutricia), Diason low energy (Nutricia), Dietgrif diabético (Grifols), Glucerna (Abbott), Glucerna SR (Abbott), Novasource Diabet (Novartis), Novasource Diabet Plus (Novartis), Sondalis Diabetes (Nestlé), Sondalis Estándar diabetes (Nestlé).



- Con inmunonutrientes: Impact enteral (Novartis), Impact oral (Novartis), Inmunonutril (Clinical nutrition), Perative (Abbott), Stressnutril (Clinical Nutrition).

### 3. COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL.

---

#### DIARREA.

- Se define como 5 o más deposiciones al día, o bien 2 o más con volumen igual o superior a 100 ml. Es la complicación más frecuente de la nutrición enteral, estando implicados en su aparición factores como la osmolaridad elevada de los preparados, el escaso contenido en sodio, la temperatura a la que se administra etc. *Antes de achacar la diarrea a la NE es preciso descartar otras causas*, por ejemplo el uso de antibióticos que alteran la flora intestinal, procinéticos o laxantes, el reposo digestivo prolongado o la patología digestiva subyacente.
- Para controlar la diarrea pueden utilizarse varios recursos:
  - Ajustar la medicación concomitante (antibióticos, laxantes, sorbitol).
  - Pasar a administración continua si era en bolos.
  - Disminuir el ritmo de administración.
  - Pasar a un preparado con fibra fermentable.
- Si la diarrea persiste más de 36-48 horas se recomienda hacer un coprocultivo y toxina de Cl. difícil para descartar una infección intestinal, y sólo entonces se podrían añadir enlentecedores del tránsito como loperamida o codeína.

#### BRONCOASPIRACIÓN.

- Es la complicación más grave de la NE y se relaciona directamente con el vaciamiento gástrico enlentecido, el reflujo gastroesofágico y los vómitos. En general se admite que residuos gástricos >200 ml con SNG y >100 ml con gastrostomía aumentan el riesgo de broncoaspiración.
- Para evitarla se recomienda:
  - Administrar la NE en posición semi-incorporada.





- Disminuir la densidad calórica y el aporte graso de la fórmula.
- Administrar la NE de forma continua.
- Administrar procinéticos: metoclopramida 10 mg/8 h, Eritromicina 250 mg/8 h, Domperidona 10-20 mg/8 h.
- Si alto riesgo valorar sonda yeyunal.

### OBSTRUCCIÓN DE LAS SONDAS.

- Complicación frecuente producida por la solidificación del preparado de NE o por restos de medicación.
- Para evitarla debe limpiarse la sonda con agua tras cada toma de NE o medicación (o cada 4-6 horas en administración continua), nunca debe mezclarse NE con medicación y no deben usarse dietas no específicas (dieta triturada, etc).
- En caso de obstrucción puede administrarse solución de pancreolipasa (Kreon®) y bicarbonato sódico por la sonda. La coca-cola puede resolver la obstrucción, pero a la larga hace rígidas las sondas y puede provocar úlceras de decúbito.

## COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

### a) Gastrointestinales

	Etiología	Manejo
<b>Náuseas y vómitos</b>	Fármacos: opioides, anticolinérgicos, ...  Baja temperatura de la fórmula. Alto contenido lipídico de la fórmula. Ritmo de infusión alta.  Gastroparesia.	Suspensión de fármacos entelencedores del vaciamiento gástrico. Fórmula a temperatura ambiente. Fórmulas con bajo contenido lipídico. Disminuir ritmo de infusión al último tolerado. Administración de fármacos procinéticos y antieméticos.
<b>Náuseas y vómitos</b>	Olor y apariencia de la fórmula.	Usar fórmulas poliméricas en lugar de oligoméricas.





	<b>Etiología</b>	<b>Manejo</b>
<b>Diarrea</b>	Infusión de soluciones hipertónicas. Enteritis infecciosa/ inflamatoria. Intestino corto.	Diluir fórmula.  Tratamiento específico. Nutrición parenteral. Fórmulas oligoméricas y elementales, nutrición parenteral, antidiarreicos.
<b>Estreñimiento</b>	Deshidratación. Fórmula con excesivo contenido en fibra soluble. Sedentarismo.	Hidratación adecuada. Emolientes, laxantes. Disminuir contenido en fibra. Actividad física.
<b>b) Mecánicas</b>		
		<b>Manejo</b>
<b>Desplazamiento de la sonda</b>		Colocación personal entrenado. Revisión periódica de la colocación.
<b>Complicaciones locales: ulceraciones, sinusitis, neumonía, fístulas, infecciones locales,...</b> <b>Obstrucción de la sonda</b>		Cuidados diarios Usar el menor diámetro posible. Colocación por personal entrenado. Lavados periódicos de la luz. Evitar impurezas de la fórmula. Protocolos de administración de fármacos. Desobstrucción: agua caliente, bebidas carbonatadas, enzimas pancreáticas + bicarbonato.
<b>Aspiración</b>		Incorporación del paciente durante la administración y 2 horas después de la misma. Sondas nasoyeyunales. Monitorización del residuo gástrico 1 vez al día en infusión continua y previa a cada bolo. Si >200 cc detener administración y rechequear posteriormente. Si persiste valorar cambio de forma o vía de administración.



<b>c) Metabólicas</b>		
	<b>Etiología</b>	<b>Manejo</b>
<b>Deshidratación hipertónica</b>	Pérdidas excesivas. Administración hídrica insuficiente. Fórmulas hipertónicas.	Monitorizar ingesta / diuresis y peso. Vigilar signos de deshidratación. Control analítico. Rehidratación oral o iv cuando sea necesario.
<b>Sobrehidratación</b>	Excesiva administración hídrica. Insuficiencia hepática, renal o cardíaca. Síndrome de realimentación. Hipermetabolismo masa magra con pérdidas de potasio.	Monitorizar ingesta / diuresis, peso y signos de sobrecarga de volumen. Uso de fórmulas menos concentradas. Restricción de volumen. Uso de diuréticos.
<b>Hipopotasemia</b>	Síndrome de realimentación. Uso de diuréticos. Hiperaldosteronismo secundario. Hipermetabolismo. Dilución. Insulinoterapia. Pérdidas digestivas. Alcalosis metabólica.	Monitorización de kaliemia. Suplementación de K y Cl. Disminuir aporte calórico, con progresión lenta y controlada del mismo en pacientes desnutridos.
<b>Hiperpotasemia</b>	Acidosis metabólica. Insuficiencia renal. Hipoperfusión periférica. Ecesivo aporte.	Monitorizar niveles. Corrección de acidosis e hipoperfusión periférica. Revisar aportes. Tratamiento hiperpotasemia aguda.
<b>Hiponatremia</b>	Sobrehidratación. Escasos aportes. Insuficiencia renal, cardíaca o hepática.	Monitorizar niveles. Restricción hídrica. Suplementación de sal.



	<b>Etiología</b>	<b>Manejo</b>
<b>Hipernatremia</b>	Excesivo aporte salino. Escaso aporte hídrico o excesivas pérdidas.	Monitorizar peso, ingesta / diuresis, signos de deshidratación y datos analíticos. Reposición de volumen vía enteral o parenteral.
<b>Hipofosfatemia</b>	Síndrome de realimentación. Administración de fármacos catecolaminérgicos, sucralfato, insulina y antiácidos.	Monitorizar niveles. Disminuir aporte calórico. Revisar tratamiento. Suplementación en forma de sales sódica o potásica vía enteral o parenteral.
<b>Hiperfosfatemia</b>	Insuficiencia renal.	Disminuir aportes de P en fórmula. Quelantes de P.
<b>Hipercapnia</b>	Sobrealimentación. Excesivo aporte de H. de C. en paciente con compromiso respiratorio.	Reevaluación objetivos energéticos. Disminución aporte calórico. Aumento de porcentaje de calorías de origen lipídico (30-50%) a expensas de H. de C.
<b>Déficit de Zn</b>	Pérdidas intestinales excesivas por esteatorrea	Suplementación con Zn.
<b>Déficit de vitamina K</b>	Escaso aporte. Uso prolongado de fórmulas pobres en lípidos. Uso de antibióticos, cirrosis, malabsorción, insuficiencia pancreática exocrina.	Monitorización del tiempo de protrombina. Suplementación. Uso de agentes probióticos.



	<b>Etiología</b>	<b>Manejo</b>
<b>Déficit de tiamina</b>	Alcoholismo. Malnutrición prolongada. Edad avanzada. Malabsorción. Diálisis. Antiácidos.	Administración de tiamina de 3 a 7 días Administrar complejos multivitamínicos y folato en pacientes alcohólicos o con malnutrición prolongada.
<b>Déficit de AG esenciales</b>	Administración insuficiente de ácido linoleico.	Administrar un 4% de los requerimientos calóricos como ácido linoleico.
<b>Hiperglucemia</b>	Síndrome de realimentación. DM, sepsis, hipercatabolismo, trauma. Insulinorresistencia. Uso de glucocorticoides. Excesivo aporte de H. de C.	Monitorización de glucosa capilar o venosa. Protocolos de administración de insulina. Asegurar correcta hidratación. Disminuir aporte de H. de C. Aporte de fórmulas con fibra.
<b>Hipoglucemia</b>	Suspensión brusca de nutrición enteral en paciente en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.	Monitorizar glucemia Transición gradual de nutrición enteral a vía oral. Administración de glucosa vo o parenteral.

### Bibliografía.

1. Laura E Matarese y Michele M Gottschlich. Nutrición Clínica Práctica, 2ª edición, Elsevier.
2. Diego Bellido Guerrero y Daniel A de Luis Román. Manual de Nutrición y Metabolismo de la SEEN, 1ª edición.
3. Clotilde Vazquez y M. A. Santos-Ruiz. Vademécum de Nutrición Artificial, 6ª edición.
4. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN 2001.
5. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. Clinical Nutrition 2006.



## NUTRICIÓN PARENTERAL

Antón T, Botella JI

- Se denomina nutrición parenteral total (NPT) a la administración a través de accesos venosos de soluciones que contienen una fuente de nitrógeno (en la forma de aminoácidos o hidrolizados de proteínas) y al menos 10 kilocalorías (en general 20-30) por cada kilogramo de peso al día (Kcal/Kg/d) de calorías no proteicas, vitaminas, oligoelementos y grasas esenciales.
- En los casos en que se administran soluciones que aportan nitrógeno pero que suministran menos de 10 Kcal/Kg/d de calorías no proteicas, se habla de terapia ahorradora de proteínas o PST (del inglés *Protein-Sparing Therapy*). Dichas soluciones (Isoplasma<sup>®</sup>, Clinimix<sup>®</sup>...) existen en preparados comerciales y han sido extensamente empleadas, generalmente a través de accesos venosos periféricos.
- Las soluciones para nutrición parenteral son hipertónicas y si se administran a través de un catéter no central, la osmolaridad de la solución debe ser inferior a 900 mOsm/L. Este tipo de soluciones aportan generalmente una cantidad inadecuada de calorías salvo que se administren en flujos elevados (alrededor de 100 mL/h) lo que puede ocasionar importantes flebitis en caso de administración prolongada (>7 días).

Acceso	Tipo de Vía// Osm max/L	Vena de Inserción	Indicación
<b>Periférico</b>	Periférica/ /900mOsm/L	Basilíca Cefálica	NP<7 días
<b>PICC</b>	Central// 1300 mOsm/L	Basilíca	NP a corto plazo (<30 días) en paciente hospitalizado
<b>Vía central Percutanea</b>	Central//1300 mOsm/L	Subclavia Yugular	NP a corto plazo (<30 días) en paciente hospitalizado



Acceso	Tipo de Vía// Osm max/L	Vena de Inserción	Indicación
<b>Tunelizado</b>	Central// 1300 mOsm/L	Subclavia Yugular	NP a largo plazo (>30 días), NP domiciliaria
<b>Reservorio</b>	Central//1300 mOm/L	Subclavia Yugular	NP a largo plazo (>30 días), NP domiciliaria

- En general, los accesos preferidos para la NPT son el infraclavicular a través de una vena subclavia o bien la colocación de un catéter central de acceso periférico o PICC (del inglés Peripherally Inserted Central Catheter) que elimina el riesgo de neumotórax, aunque exige un adecuado acceso venoso antecubital. La osmolaridad de las soluciones que se administran a través de un acceso venoso central no deben sobrepasar los 1300 mOsm/L.

## 1. INDICACIONES DE LA NP.

- En principio la NP estaría indicada en todas aquellas situaciones en las que esta indicado hacer un soporte nutricional (ingesta oral inadecuada previsible >7-14 días o en desnutridos >3-4 días) pero el tracto digestivo es no funcional (obstrucción/ileo, peritonitis, isquemia intestinal, vómitos o diarrea incoercibles) o insuficiente (intestino corto <100 cm, enteritis rádica, fístulas alto débito...).

### Contraindicaciones de la nutrición parenteral\*

- Pacientes oncológicos que están recibiendo quimioterapia o radioterapia sin otra indicación específica
- Pacientes con pancreatitis leve (Ranson < 2).
- Pacientes con quemaduras extensas que toleren nutrición enteral.

\*Situaciones en que la nutrición parenteral ha demostrado que empeora el pronóstico de los pacientes con estas patologías.





#### Indicaciones de la nutrición parenteral.

- Insuficiencia gastrointestinal irreversible\*.
- Perioperatoriamente en cirugía digestiva sobre todo en cáncer de estómago y esófago.
- Perioperatoriamente en pacientes con desnutrición grave.
- Aportes de aminoácidos ramificados en la encefalopatía hepática.
- Trasplante de médula ósea.

\*0 reversible pero prolongada en el tiempo.

- Sin embargo, su utilización de modo indiscriminado en determinadas patologías no sólo no influye en la mortalidad de los pacientes, sino que se asocia a un incremento significativo en las complicaciones infecciosas de hasta un 15% y a un peor pronóstico.

#### Situaciones en que la nutrición parenteral no parece ofrecer beneficio alguno\*

- Perioperatoria en otras situaciones distintas a las arriba mencionadas que no se acompañan de desnutrición grave.
- Hepatitis alcohólica.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (S.I.D.A.).
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Traumatismos graves.
- Neonatos de bajo peso que toleran nutrición enteral.

\*Los ensayos clínicos publicados hasta la fecha sugieren una falta de eficacia de la nutrición parenteral en estos casos.



## 2. COMPOSICIÓN DE LAS FÓRMULAS DE NP.

- La prioridad al iniciar una NP es proporcionar un volumen adecuado y mantener el equilibrio ácido-base, para no perjudicar al paciente.
- En general es mejor infraestimar que sobreestimar las necesidades calóricas para evitar la sobrealimentación. Para ello se utilizan las fórmulas del GEB de HB descritas en capítulos anteriores y se multiplica por el Coeficiente de Actividad Física y el de Enfermedad. Los primeros días se inicia un aporte calórico inferior al calculado, y después se aumenta progresivamente.

### PROTEÍNAS.

- En la tabla adjunta se resumen los requerimientos proteicos promedio en pacientes hospitalizados.

Requerimientos proteicos en pacientes hospitalizados con NPT	
Situación clínica	Requerimientos proteicos*
Normales	0,8 g / Kg / d
Estrés metabólico (la mayoría)	1,0 – 1,5 g / Kg / d
Insuficiencia renal sin diálisis	0,8 – 1,0 g / Kg / d
Hemodiálisis	1,2 – 1,4 g / Kg / d
Diálisis peritoneal	1,3 – 1,5 g / Kg / d

\*Cálculos realizados sobre el peso ideal.

- En general, las soluciones de aminoácidos empleadas en la nutrición parenteral son de alto valor biológico, dado que aproximadamente un 40-50% del total se compone de aminoácidos esenciales. En casos de encefalopatía hepática están indicados los preparados proteicos enriquecidos en aa ramificados y pobres en aromáticos.



### **HIDRATOS DE CARBONO.**

- No existe un requerimiento absoluto de hidratos de carbono dado que la glucosa puede generarse por gluconeogénesis a partir de precursores endógenos. No obstante, un aporte de alrededor de 150 g de glucosa al día para aquellos tejidos que precisan de ésta para su metabolismo disminuye el uso de aminoácidos para la génesis de glucosa.
- El aporte excesivo de glucosa, sin embargo, puede producir hiperglucemia, esteatosis hepática y producción elevada de dióxido de carbono. Se aconseja no superar los 5 mg/Kg/ minuto.

### **LÍPIDOS.**

- El porcentaje de calorías en forma de grasa que deben aportarse de manera ideal no es conocido, pero en general se suelen administrar entre un 20-30% del aporte calórico total en la mayoría de los pacientes.
- Un mínimo de un 5% es necesario para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales.
- Las infusiones de lípidos no deben superar la tasa de 1 Kcal/ Kg/h para evitar las complicaciones asociadas a la infusión excesiva de lípidos.
- Cuando la concentración previa de triglicéridos es superior a 400 mg/dL no deben administrarse lípidos en la nutrición parenteral.
- En pacientes obesos es posible que no sea necesaria la administración alguna de lípidos.
- Las emulsiones lipídicas usadas en nutrición parenteral contienen triglicéridos procedentes de aceites de soja, oliva y otros aceites vegetales. Los ácidos grasos que las componen son fundamentalmente ácidos grasos esenciales como el linoleico y el linolénico; las formulaciones actuales suelen incluir además un alto porcentaje ácidos grasos de cadena media. También se ha comercializado una formulación lipídica que incluye ácidos grasos n-3.



## MINERALES, OLIGOELEMENTOS Y VITAMINAS.

- Las recomendaciones diarias de minerales y micronutrientes administradas mediante nutrición parenteral se resumen en las tablas siguientes:

Requerimientos minerales y oligoelementos en pacientes con NPT	
<b>Agua</b>	
• Adultos y niños >20 Kg	35 ml/Kg o 1500 mL + 20 mL por Kg que pase de 20.
• Niños 11-20 Kg	1000 mL + 50 mL por cada Kg que pase de los 10.
• Niños 1-10 Kg	100 mL/Kg.
• Cada grado más de 37° C	Incrementar un 10% las necesidades basales.
<b>Minerales</b>	
• Sodio	60-150 mEq/d (1,5-2 mEq/Kg/d)
• Potasio	40-100 mEq/d (0,7-1,2 mEq/Kg/d)
• Calcio	5-15 mEq/d (0,15-0,30 mEq/Kg/d)
• Magnesio	8-24 mEq/d (0,25-0,35 mEq/Kg/d)
• Fósforo	10-30 mmol/d (7-9 mmol por cada 1000 Kcal)
<b>Oligoelementos</b>	
• Cobre	0,3-1,2 mg
• Cromo	10-20 mg
• Hierro	1-1,5 mg
• Manganeso	0,2-0,8 mg*
• Selenio	20-80 mg
• Yodo	70-140 mg
• Zinc	2,5-4 mg

\*La toxicidad por manganeso que se manifiesta como un cuadro extrapiramidal y/o toxicidad hepática puede ocurrir con la administración prolongada de nutrición parenteral. Por tanto, se recomienda en estos casos añadirlo en cantidades inferiores a 0,1 mg o eliminarlo por completo de la solución.



**Cálculo energético y de osmolaridad de la solución de NPT**

Principio activo	Calorías	Osmolaridad*
Proteínas	4 Kcal / g	11 mosm / g
(N = Prot / 6,25)	25 Kcal / g	68,75 mosm / g
Hidratos de carbono	4 Kcal / g	5,5 mosm / g
Grasas	9 Kcal / g	0 mosm / g

\*Sumar la carga osmolar de los minerales y oligoelementos de la solución.

**Requerimientos vitamínicos en pacientes que reciben NPT**

<b>Vitaminas liposolubles</b>	
• Vitamina A	3300 UI/d
• Vitamina D	200 UI/d
• Vitamina E	10 UI/d
• Vitamina K	150 mg/d
<b>Vitaminas hidrosolubles</b>	
• Tiamina (B <sub>1</sub> )	6 mg/d
• Riboflavina (B <sub>2</sub> )	3,6 mg/d
• Niacina (B <sub>3</sub> )	40 mg/d
• Ácido pantoténico (B <sub>5</sub> )	15 mg/d
• Piridoxina (B <sub>6</sub> )	6 mg/d
• Biotina (B <sub>7</sub> )	60 mg/d
• Acido fólico (B <sub>9</sub> )	600 mg/d
• Cobalamina (B <sub>12</sub> )	5 mg/d
• Ácido ascórbico (C)	200 mg/d



### 3. MONITORIZACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

---

- Una vez que la NPT se ha iniciado es fundamental la monitorización cuidadosa del paciente para asegurar una terapia correcta y evitar las complicaciones asociadas a este tipo de soporte nutricional.
- Las constantes vitales deben monitorizarse cada 8 horas el balance hídrico diariamente y el peso cada 48-72 horas, cuando sea posible.
- Los electrolitos séricos como el sodio, potasio, calcio y fósforo deben monitorizarse diariamente hasta su estabilización y luego cada 3-5 días dependiendo del paciente.
- La glucemia debe determinarse junto con los electrolitos, salvo en los pacientes con hiperglucemia concomitante a la administración de nutrición parenteral o en pacientes diabéticos, en los que debe determinarse la glucemia capilar cada 6 horas e incluso transitoriamente de forma horaria en pacientes con descompensaciones hiperglucémicas.
- El equilibrio ácido-base y el magnesio sérico deben determinarse en pacientes seleccionados, atendiendo a la patología de base.
- El zinc sérico debe determinarse cada 2 semanas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y en los casos de ostomías.
- La determinación de albúmina y proteínas de vida media corta se suele realizar cada 1-2 semanas.



## 4. COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

<b>Complicaciones de la nutrición parenteral.</b>	
<b>Metabólicas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hiper glucemia:</b> aumenta la morbimortalidad, sobre todo si se sobrepasan los 160-180 mg/dL. Se recomienda mantener la glucemia entre 100 y 160-180 mg/dL al iniciar la nutrición parenteral y después, en 24-48 h, inferior a 130 una vez estabilizada.</li> <li>• <b>Alteraciones hidroelectrolíticas:</b> pueden ser potencialmente mortales, por lo que se recomienda la determinación sérica diaria de electrolitos hasta su estabilización y posteriormente cada 48-72 horas.</li> </ul>	
<b>Derivadas del acceso venoso central</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trombosis venosa:</b> la trombosis de la subclavia puede detectarse en un 50% de los pacientes mediante radiología, sin embargo la trombosis con repercusión clínica rara vez aparece. Algunos casos de embolia pulmonar microvascular muy grave se han publicado, producidos por precipitados de sales de fósforo y calcio no visibles en la mezcla.</li> <li>• <b>Sepsis por catéter central.</b></li> </ul>	
<b>Hepatobiliares</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alteraciones leves y transitorias.</b></li> <li>• <b>Alteraciones graves:</b> suelen desarrollarse tras 16 semanas de nutrición parenteral y son más frecuentes en niños que en adultos.</li> </ul>	
<b>Óseas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Osteomalacia y osteopenia en nutrición prolongada (más de 2-3 meses)</b> probablemente por toxicidad de aluminio o hipervitaminosis D o A.</li> </ul>	

### INFECCIÓN DEL CATÉTER.

- Producida en un 59% por Gram+ (sobre todo Staph. Coagulasa negativo y aureus), en un 25 % por Gram – (E.coli, Klebsiela, Enterobacter, Serratia), en un 16% por hongos (Cándida albicans) y en un 15% por flora polimicrobiana.
- Se diagnostica con hemocultivos convencionales y semicuantitativos, cultivos del catéter, de la piel y de la conexión.



- Puede intentar mantenerse el catéter en las siguientes situaciones:
  - Catéter difícilmente reemplazable.
  - Cultivo negativo de piel y conexión y ausencia de signos de infección local.
  - Bacteriemia que desaparece tras 72 h de tratamiento antibiótico.
  - Microorganismos sensibles.
  - Ausencia de metástasis sépticas.
- Debe retirarse el catéter:
  - Catéteres de fácil sustitución y con signos de infección local
  - Persistencia de fiebre o bacteriemia a las 72 horas de iniciar tratamiento antibiótico.
  - Existencia de metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis) o trofoflebitis séptica.
  - Shock séptico.
  - Infecciones por hongos o microorganismos de difícil tratamiento (S. Aureus, Pseudomonas...) o polimicrobianas.
- El tratamiento empírico se suele realizar con asociación de vancomicina/teicoplanina + aminoglucósido o aztreonam o cefalosporina de 3<sup>a</sup>. Debe infundirse a través del catéter si se conserva, y mantenerse 2 semanas al menos.
- Una opción al tratamiento convencional es el “sellado de catéter” que consiste en administrar una solución concentrada de antibióticos (ver abajo) en la luz del catéter y cerrar después para que ejerza un efecto local. Se suele aplicar tras un periodo corto de antibioterapia sistémica:
 

Lock de vancomicina: 500 mg de Vancomicina (1 vial) +5 cc de Heparina Sódica (1:1000) + 250 cc de salino 0,9%. Conservar esta solución hasta 3-5 días. Sellar el cateter con 2cc de la solución tras cada uso de la vía.
- En cualquier caso, si no hubiese una evolución favorable se procederá a retirar el catéter si no se había hecho anteriormente.





<b>Complicaciones infecciosas asociadas a catéter central (tunelizado e implantado)</b>		
	<b>Definición</b>	<b>Manejo</b>
<b>Local</b>	Eritema, dolor o supuración en los 2 cm adyacentes a la superficie.	Cuidados locales y antibioterapia oral.
<b>Túnel de acceso</b>	Eritema, dolor o supuración más allá de los 2 primeros cm desde la superficie cutánea	Retirada del catéter y antibioterapia i.v.
<b>Hematógena</b>	Aislamiento en cultivo del catéter y hemocultivo; no otra focalidad, mejoría con la retirada del catéter.	Sellado, antibioterapia parenteral. Retirada del catéter si infección por S.aureus, polimicrobiana, fúngica, inestabilidad hemodinámica, metástasis sépticas, tromboflebitis séptica, infecciones de repetición o bacteriemia persistente.

<b>Complicaciones no infecciosas asociadas al uso de catéter central (tunelizados/implantados)</b>	
	<b>Manejo</b>
Mecánicas (neumotórax, hemotórax, lesión arterial, embolia gaseosa, malposición). Trombosis venosa. Trombosis séptica.	Específico de cada complicación.
Oclusión del catéter por precipitados lipídicos. Oclusión del catéter por precipitados cálcicos.	Estreptokinasa o Urokinasa. Retirada del catéter más antibioterapia parenteral y heparina. Lavados con solución de etanol. Lavados con solución de HCl.



**SÍNDROME DE REALIMENTACIÓN (ver capítulo de soporte nutricional).**

**HEPATOPATÍA POR NPT.**

- Se manifiesta con grados variables de colestasis y esteatosis, y puede llegar a producir insuficiencia hepatocelular.
- Analíticamente se caracteriza por aumento de GOT, GPT, GGT, menos frecuentemente de bilirrubina (salvo en niños, que sí suele elevarse).
- Para prevenirla se recomienda:
  - Utilizar la vía digestiva siempre que sea posible, aunque sea para un aporte calórico parcial.
  - Evitar la sobrealimentación.
  - Intentar infundir la NP de forma cíclica (sólo nocturna o 3-4 días en semana).
  - Utilizar mezclas MCT/LCT.
  - Si hay sospecha de sobrecrecimiento bacteriano asociado, tratar con metronidazol.
  - Vigilar la presencia de litiasis o barro biliar.

**Bibliografía.**

1. Laura E Matarese y Michele M Gottschlich. Nutrición Clínica Práctica, 2ª edición, Elsevier.
2. Diego Bellido Guerrero y Daniel A de Luis Román. Manual de Nutrición y Metabolismo de la SEEN, 1ª edición.
3. Clotilde Vazquez y M. A. Santos-Ruiz. Vademécum de Nutrición Artificial, 6ª edición.
4. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN 2001.



**NUTRICIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES***Antón T, Botella JI***1. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.**

Los pacientes con IRC están en riesgo de desnutrición por varios motivos, y sujetos a restricciones específicas en proteínas, volumen y electrolitos. Las recomendaciones actuales basadas en la evidencia son las siguientes:

**PROTEÍNAS.**

- Diálisis peritoneal: 1,2-1,5 g/kg/día.
- Hemodiálisis (HD): 1,2-1,3 g/kg/día.
- Predializados: 0,55-0,6 g/kg/día. Algunos autores recomiendan incluso 0,28 g/Kg/día y suplementos de aminoácidos esenciales.

**MINERALES Y VOLUMEN.**

- Diálisis peritoneal o hemodiálisis: P: 800-1000 mg/día, K: 2000-2500 mg/día, Na: 1.8-2,5 g/día, Volumen: 1000+ diuresis residual en diálisis peritoneal y 500 + balance hídrico en hemodiálisis.
- No Dializados: P: 600-1000 mg/día, K:1500-2000 mg/día, Na: 1.8-2,5 g/día, Volumen: no limitado.

**NUTRICIÓN ARTIFICIAL.**

- La vía de elección es la oral o la enteral por sonda. La nutrición parenteral (NP) se usa cuando el tracto GI es no funcionante. La NP intradialítica sólo debe usarse si hay indicación de NP y ésta no es posible por problemas de accesos vasculares, etc.
- Las fórmulas y suplementos pueden ser estándar salvo en *soporte nutricional >5 días en pacientes con IRC no dializados*, en los cuales deben usarse fórmulas específicas bajas en proteínas y electrolitos (Suplena®). En HD pueden usarse suplementos estándar pero si va a realizarse dieta completa con nutrición enteral (NE) se prefieren las fórmulas



con poco volumen, concentradas (Nepro®).

### **VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS.**

- Los pacientes sometidos a diálisis deben recibir suplementos de vitaminas hidrosolubles debido a la pérdida intradialítica de las mismas.
- La vitamina A debe ser monitorizada ya que existe riesgo de hipervitaminosis.
- La suplementación con Ca y vitamina D (calcitriol) debe ser la norma en IRC con CrCl<25 ml/min para evitar el hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal.

## **2. HEPATOPATÍA CRÓNICA.**

---

- Se recomienda una ingesta calórica de 35 Kcal/Kg y proteica de 1,2-1,5 g/kg. La restricción proteica sólo está indicada en el manejo de la encefalopatía hepática establecida.
- La vía de administración de elección es la oral o la enteral con sonda. La gastrostomía en pacientes con cirrosis o ascitis se asocia a un aumento de complicaciones y en general no se recomienda. La NP se reserva para casos de tracto GI no funcionante.
- Las fórmulas y suplementos pueden ser estándar salvo en la encefalopatía hepática aguda o crónica, y en pacientes con antecedentes de aparición de encefalopatía con la NE. En estos casos se recomienda la utilización de fórmulas enriquecidas con aminoácidos ramificados (Hepatonutril“, Hepatical“, etc).

## **3. PANCREATITIS AGUDA.**

---

- El soporte nutricional no está indicado de manera rutinaria. En pancreatitis agudas leves o moderadas que vayan a tolerar vía oral en menos de 5-7 días no es necesario hacer soporte.
- En pancreatitis que no pueden iniciar la tolerancia oral en ese tiempo o en los casos de pancreatitis agudas severas-



necrosantes está indicado empezar soporte nutricional con nutrición enteral a yeyuno por sonda o yeyunostomía. Si esta no es posible (gastroparesia severa, mala tolerancia, etc.) está indicada la NP total o como complemento a la cantidad de NE que tolere el paciente.

- En caso de NE a yeyuno las fórmulas peptídicas suelen ser mejor toleradas aunque pueden usarse fórmulas estándar.
- En caso de NP la infusión de lípidos es segura siempre que las cifras de TG sean  $<400$  mg/dL. Por encima de esta cifra deben usarse fórmulas parenterales sin lípidos.

#### 4. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

---

- La NE ha demostrado conseguir remisiones del brote agudo pero no debe utilizarse como terapia única.
- En caso de ser necesario un soporte nutricional la vía de elección es la oral o enteral. La NP se reserva para fístulas, obstrucciones, diarrea muy activa en pacientes desnutridos o de forma preoperatoria en pacientes desnutridos.
- Los suplementos y fórmulas enterales recomendados son los poliméricos estándar o hiperproteicos. Las fórmulas con  $\omega$ -3, glutamina, etc. no han demostrado proporcionar claros beneficios en estos pacientes. Algunas fórmulas parcialmente predigeridas con proporciones variables de péptidos y MCT pueden ser mejor tolerados en las fases iniciales del brote (Alitraq®, etc.).

#### 5. INTESTINO CORTO.

---

- Factores que influyen en la suficiencia intestinal en pacientes con IC: Longitud de intestino remanente, tipo de intestino delgado remanente, presencia de colon, presencia de válvula ileocecal y adaptación intestinal.
- Condiciones mínimas para conseguir una alimentación suficiente por vía digestiva:  $>100$  cm de intestino delgado en pacientes sin colon,  $>60$  cm de intestino delgado en pacientes con colon.



- La resección de >100 cm de íleon condiciona malabsorción de grasas por la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares y de vitamina B<sub>12</sub>. La malabsorción de sales biliares puede condicionar diarrea colerética.
- Válvula ileocecal: su presencia es importante para regular el tránsito entre íleon y colon y como barrera para evitar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

### **ADAPTACIÓN INTESTINAL.**

- Proceso en el cual la mucosa ileal aumenta su superficie de absorción mediante la proliferación de su epitelio y aumentando la longitud de los villi, mejorando la función digestiva y absorptiva.
- Este proceso se inicia tras la resección intestinal y puede prolongarse hasta 1 ó 2 años.

### **MANEJO DE LOS PACIENTES CON IC SEVERO.**

- Fase inicial NP. Supresión de la secreción gástrica con bloqueantes H<sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones.
- Transición a la vía digestiva. Puede realizarse con pequeños y frecuentes bolos vía oral o, preferiblemente, por SNG en una pauta de infusión continua. La progresión debe realizarse lentamente y pausada por la tolerancia del paciente. La NP se irá retirando según progresa la tolerancia intestinal. Puede iniciarse con una fórmula polimérica. Las oligoméricas y elementales facilitan a priori la absorción pero tienen mayor osmolaridad y estimulan menos la adaptación intestinal. No se ha demostrado mayor eficacia con este tipo de dietas.

### **MANEJO FARMACOLÓGICO.**

- Suplementación de vitaminas hidro y liposolubles, electrolitos, Fe, Mg, Ca y Zn si se objetiva su déficit.
- Antiperistálticos: loperamida o difenoxilato. Titular la dosis según respuesta, hasta un máximo de 16 y 20 mg/día, respectivamente.
- Octreótide: disminuye la diarrea pero no mejora la absorción de macronutrientes. Útil en pacientes mal controlados con



loperamida o difenoxilato.

- Colestiramina: puede mejorar la diarrea en pacientes con resección ileal y colon remanente.
- Antibióticos si se objetiva sobrecrecimiento bacteriano.
- Otros: Glutamina, ácidos biliares conjugados, GH, GLP-2. Sobre estos fármacos hay datos controvertidos o están en fase de investigación clínica.

## 6. FÍSTULAS GASTROINTESTINALES.

---

- Los pacientes con fístulas enterocutaneas, enterovaginales, enterovesicales, etc. están en riesgo de desnutrición ya que sufren pérdidas muy importantes de determinados nutrientes, sobre todo agua, proteínas, electrolitos y algunos elementos traza como el zinc y el cobre. El Soporte Nutricional en estos pacientes no debe retrasarse más de 7 días.
- En general se recomienda el manejo con NE en fístulas de bajo débito (<500 cc/día) y de origen distal (ileon distal o colon), o bien cuando son de origen proximal pero se dispone de un acceso enteral más distal. Se recomienda el manejo con NP en fístulas de alto débito (>500 cc/día) de origen proximal (yeyuno o ileon). También cuando el débito aumenta al introducir la NE.
- En pacientes con fístulas de alto débito el soporte nutricional puede requerir hasta 2 g/kg/día de proteínas, y 10-15 mg zinc/litro de débito, el doble de las RDA de vitaminas y elementos traza y hasta 5-10 veces las RDA de vitamina C.

## 7. FIBROSIS QUÍSTICA.

---

- Los pacientes con Fibrosis Quística tiene un aumento muy importante del requerimiento energético, (aproximadamente un 120-150% de las Kcal recomendadas para su edad), y también proteico (aproximadamente 100-150% de las habituales para la edad). El aporte lipídico debe constituir el 35-40% del total.



- No deben restringirse las grasas si aparece insuficiencia pancreática exocrina, sino añadirse enzimas: 1500-2000 UI lipasa/Kg en las comidas, 500-1000 UI lipasa/kg en los snacks. Es signo de dosis insuficiente la persistencia de la esteatorrea y signo de sobredosificación la aparición de escoriaciones anales.
- Es preciso monitorizar las vitaminas liposolubles, el zinc y el selenio y suplementarlos si es preciso. A veces hay que añadir suplementos de ClNa y ClK, ya que lo pierden por el sudor.
- En los niños hay que hacer especial vigilancia nutricional en las fases de crecimiento acelerado y mantener el peso siempre >90% del peso ideal para la altura. Si es <85% está indicado iniciar suplementos hipercalóricos o NE por sonda. Si persiste el retraso del crecimiento pueden estar indicados los suplementos de MCT. Si el peso es <75% del ideal estaría indicada la NP.
- Debe evitarse la sobrecarga de hidratos de carbono si aparece diabetes mellitus o insuficiencia respiratoria importante.

## **8. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.**

---

- Hay poca evidencia científica respecto al soporte nutricional en estos pacientes.
- Solo están indicadas las fórmulas enterales especiales bajas en hidratos de carbono (30-50%) y ricas en grasas (30-45%) en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda con ventilación mecánica, ya que facilita la desintubación.

## **9. PACIENTES CRÍTICOS.**

---

- Se recomienda el soporte nutricional a todos los pacientes críticos con ingesta inadecuada previsible >3 días.
- Los requerimientos calóricos aumentan a 1,3-1,5 x GEB, y los proteicos a 1,5-2 g/kg, incluso más en grandes





quemados.

- La vía de elección siempre que haya tránsito intestinal es la enteral continua, ya las fórmulas de elección las poliméricas hiperproteicas.
- Las fórmulas enriquecidas con arginina,  $\omega$ -3 y nucleótidos (Impact<sup>®</sup>) han demostrado en algunos estudios ser mejores que las estándar en cirugía del tracto GI, sepsis moderada y politrauma.
- Las fórmulas enriquecidas con arginina han demostrado en algunos estudios ser mejores que las estándar en grandes quemados y politrauma.

### Bibliografía.

1. Laura E Matarese y Michele M Gottschlich. Nutrición Clínica Práctica, 2ª edición, Elsevier.
2. Diego Bellido Guerrero y Daniel A de Luis Román. Manual de Nutrición y Metabolismo de la SEEN, 1ª edición.
3. Clotilde Vázquez y M. A. Santos-Ruiz. Vademécum de Nutrición Artificial, 6ª edición.
4. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN 2001.
5. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. Clinical Nutrition 2006.



## VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS

*Antón T, Botella JI*

### 1. REQUERIMIENTOS.

VITAMINAS	> 9 años	1- 9 años	Déficit
<b>A (µg/día)</b>	600-900 (1300 en lactancia)	300-400*	Xeroftalmia, hiperqueratosis y manchas de Bitot
<b>D (µg/día)</b>	5-15*	5*	Raquitismo y osteomalacia
<b>E (mg/día)</b>	11-15 (19 en lactancia)	6-7	Anemia hemolítica, degeneración neuronal y lesiones óseas
<b>K (µg/día)</b>	60-120*	30-55*	Diatesis hemorrágica
<b>C (mg/día)</b>	45-90 (120 en gestantes)	15-25	Escorbuto
<b>Tiamina (mg/día)</b>	0.9-1.2	0.5-0.6	Beri-beri, Wernicke-Korsakov
<b>Riboflavina (mg/día)</b>	0.9-1.3	0.5-0.6	Vascularización corneal, queilosis angular, gingivitis, glositis, seborrea nasolabial
<b>Niacina (mg/día)</b>	12-16	6-8	Pelagra
<b>B6 (mg/día)</b>	1-1.7	0.5-0.6	Neuropatía periférica, convulsiones, seborrea nasolabial, glositis, queilosis angular
<b>Folato (µg/día)</b>	300-400 (600 en gestantes)	150-200	Anemia megaloblástica, alteraciones neurológicas, glositis, diarrea, estomatitis
<b>B12 (µg/día)</b>	1.8-2.4	0.9-1.2	Anemia megaloblástica, anorexia, diarrea, parestesias y afectación de cordones posteriores
<b>Pantoténico (mg/día)</b>	4-6*	2-3*	Parestesias
<b>Biotina (µg/día)</b>	8-12*	20-30*	Mialgias, parestesias, depresión, anorexia y psoriasis



## 2. VITAMINAS HIDROSOLUBLES.

### VITAMINA B<sub>1</sub> (TIAMINA).

- **Función.** Descarboxilación de alfa-cetoácidos (piruvato, alfa-cetoglutarato) y aminoácidos ramificados. Es por tanto, fuente de energía. Además la tiamina pirofosfato actúa en la conversión de hexosas- y pentosas-fosfato.
- **Fuente.** Carnes de cerdo y ternera, legumbres, levadura, cereales integrales y frutos secos. El arroz no tiene. El té, el café, el marisco y el pescado crudo tienen tiaminasas. RDA: 0,9 a 1,2 mg/d. Embarazo y lactancia 1,4.
- **Déficit.** Causas fundamentales en países desarrollados: alcoholismo (interfiere con la abs de tiamina y la generación de tiamina pirofosfato) y enf. crónicas como el cáncer. La repleción de carbohidratos sin previa sustitución de tiamina puede precipitar un déficit agudo de tiamina. **Déficit leve y precoz:** anorexia, irritabilidad y clínica no específica. **Beri-beri exudativo:** déficit prolongado de al menos 3 meses que produce alt cardiovascular con cardiomegalia, taquicardia, ICC alto gasto, edema periférico y neuritis. **Beri-beri seco:** neuropatía periférica sensitivo-motora, con hiporeflexia, más acusada en MMII. **Encefalopatía de Wernicke:** alcoholismo con déficit crónico desarrollan nistagmo horizontal, oftalmoplejia, ataxia cerebelosa y disfunción mental. **S. Wernicke-Korsakoff:** se añade al anterior amnesia y confabulación.
- **Diagnóstico:** Ensayo enzimático funcional de la actividad transketolasa. Un aumento >25% al añadir tiamina-pirofosfato es anormal. Determinación de tiamina sérica mediante HPLC (ver intervalo del laboratorio).
- **Tratamiento.** Déficit agudo: Tiamina 100 mg/d IV (muy lento) o IM (Benerva® amp. 100 mg) durante 7 días, seguido de 100 mg/d VO (Benerva® comp. 300 mg). La afectación CV mejora en 12 horas y la oftalmoplejia en 24 horas, El resto ceden más gradualmente. Algunas manifestaciones del S. Wernicke-Korsakoff pueden ser permanentes. Preparado oral de mantenimiento en alcohólicos crónicos o algunos



casos de malabsorción: Hidroxil B<sub>1</sub>-B<sub>6</sub>-B<sub>12</sub><sup>®</sup>.

- **Toxicidad.** Anafilaxis en dosis muy elevadas, raramente.

### VITAMINA B<sub>2</sub> (RIVOFLAVINA).

- **Función.** Cofactor de flavoenzimas (las que contienen FAD o FMN). Importante en el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas. Participa en la cadena respiratoria y como donante de electrones.
- **Fuente.** Productos lácteos, cereales enriquecidos, carne, pescado, huevos, legumbres. Muy sensible a la degradación por luz. RDA: 0,9 a 1,3 mg/d. Embarazo y lactancia 1,4 a 1,6.
- **Déficit.** Casi siempre se debe a déficit nutricional. Produce lesiones mucocutáneas (lengua magenta, estomatitis angular, seborrea y queilosis), vascularización corneal, anemia y cambios de personalidad.
- **Diagnóstico.** Determinación en eritrocitos o concentraciones urinarias o mediante la medición de la actividad glutatión-reductasa eritrocitaria.
- **Tratamiento.** Preparados en asociación con otras vitaminas. P.e. el Becozyme C forte<sup>®</sup> tiene 15 mg de B<sub>2</sub> por gragea, el Rochevit<sup>®</sup> 1,8 mg por gragea.
- **Toxicidad.** No está descrita, dado que la capacidad de absorción GI es limitada (20 mg de cada dosis).

### VITAMINA B<sub>3</sub> (NIACINA).

- **Función.** Son el ácido nicotínico y la nicotinamida, así como los compuestos relacionados. Son precursores del NAD y NADP, importantes en procesos redox, reparación de ADN y movilización del calcio.
- **Fuente.** Lácteos, carne, huevos y muchas legumbres. Su contenido es menor en cereales, pero la harina se enriquece habitualmente con niacina. Se absorbe bien en estómago e intestino delgado. El triptófano puede convertirse a niacina con una eficiencia de 60:1 en peso. RDA: 12 a 16 mg/d. Embarazo y lactancia 17-18.
- **Déficit.** Pelagra (las 3 Ds: demencia, dermatitis, diarrea).



Causas: alcoholismo, déficit de piridoxina, déficit de riboflavina, s. carcinoide, enf de Hartnup, dietas basadas en maíz en 3 mundo. Síntomas precoces: anorexia, debilidad, irritabilidad, dolor abdominal y vómitos. Glositis roja-brillante, rash pigmentado y descamativo en áreas fotoexpuestas, collar de Casal, vaginitis, esofagitis, diarrea (por proctitis y por malabsorción), depresión, convulsiones y demencia.

- **Diagnóstico.** Determinación de metabolitos en orina (2-piridona y 2-metil-nicotinamida).
- **Tratamiento.** Nicotinamida o ácido nicotínico 100-200 mg/d VO durante 5 días (actualmente en fórmula magistral de ácido nicotínico en comp. 100-200 mg).
- **Toxicidad.** Flushing mediado por PGs pueden aparecer con dosis diarias de 50 mg, que puede acompañarse de piel seca, prurito y cefalea. Premedicación con aspirina puede aliviar estos síntomas. Se ha descrito la toxicidad hepática severa, incluso hepatitis fulminante con dosis de 3-9 g/d. Otros como intolerancia glucosa, edema macular, quistes maculares.

### VITAMINA B<sub>6</sub> (PIRIDOXINA).

- **Función.** Familia compuesta por piridoxina, piridoxal, piridoxamina y piridoxal-fosfato, cofactor para más de 100 enzimas del metabolismo de los aminoácidos. También en síntesis del grupo hemo, síntesis de neurotransmisores, metabolismo del glucógeno, lípidos, esteroides, esfingoides y varias vitaminas, incluyendo la conversión del triptófano a niacina.
- **Fuente.** Presente en casi todos los grupos de alimentos, especialmente en legumbres, frutos secos, trigo y carne. RDA: 1,3 a 1,7 mg/d. Embarazo y lactancia 1,6 a 2.
- **Déficit.** Desencadenada por algunos fármacos: isoniacida, L-dopa, penicilamina, cicloserina. También el alcoholismo. Alt epiteliales, neuropatía periférica, depresión, confusión, anemia microcítica hipocroma (por alt en síntesis de amino-levulinato necesario para síntesis del hemo), disfunción plaquetaria, hiperhomocistinemia.



- **Diagnóstico.** Determinación en plasma de piridoxal-fosfato (<20 nmol/l).
- **Tratamiento.** En déficit la dosis es de 50 mg/d (Benadón® 300 mg en comp. y amp. Godabión-B<sub>6</sub>® comp. 200 mg). Si está asociada a medicación la dosis es de 100-200 mg/d. No debe emplearse conjuntamente con L-dopa ya que interfiere con la acción de la misma. Algunas enf. son dependientes de piridoxina: déficit de cistationina beta sintetasa, anemia sideroblástica primaria, atrofia de gyrus con degeneración corioretiniana. En estos casos la dosis es de 100-200 mg/d.
- **Toxicidad.** No descrita por ingesta de alimentos. En caso de dosis excesivas farmacológicas puede aparecer neuropatía sensitiva severa con imposibilidad de andar.

### VITAMINA B<sub>12</sub> (COBALAMINA).

- **Función.** Cofactor esencial para la metionina sintetasa (metabolismo del folato y fosfolípidos) y la metilmalonil-CoA sintetasa (metabolismo de lípidos neuronales).
- **Fuente.** Carne y lácteos. Precisa del factor intrínseco gástrico para su absorción distal en ileon. RDA: 2,4 µg/d. Embarazo y lactancia 2,6 a 2,8.
- **Déficit.** Conlleva anemia megaloblástica, anorexia, diarrea, parestesias afectación de cordones posteriores. Causas: malabsorción a nivel ileal, sobrecrecimiento bacteriano, anemia perniciosa, postgastrectomía o by-pass gástrico, inhalación de óxido nitroso.
- **Diagnóstico.** Cobalamina sérica <200 pg/mL.
- **Tratamiento.** Anemia o afectación neurológica: 250-1.000 µg/48 horas IM durante 1-2 semanas, luego 250 µg/semana hasta que la hemoglobina sea normal. Mantenimiento con 1.000 µg/mes indefinidamente. Profilaxis en malabsorción o gastrectomía: 250-1000 µg/mes indefinidamente. Preparados: Cromatonbic B<sub>12</sub>® amp. de 1 mg, de 100 µg y de 250 µg. Optovite B<sub>12</sub>® amp. de 1 mg.
- **Toxicidad.** No descrita.



**ÁCIDO FÓLICO.**

- **Función.** Transferencia de carbonos en grupos metil y formil a varios compuestos orgánicos en procesos de síntesis de macromoléculas.
- **Fuente.** Frutas y vegetales. RDA: 300-400 µg/d. Embarazo y lactancia 500-600.
- **Déficit.** Anemia megaloblástica, trastornos neurológicos, diarrea, estomatitis, glositis. Causado por desnutrición, alcoholismo, ingesta escasa de frutas y verduras, malabsorción, anemia hemolítica crónica o eritropoyesis muy activa, embarazo, toxicidad por fármacos (metotrexate, inhibidores de la síntesis de ADN, fenitoína, primidona, fenobarbital).
- **Diagnóstico.** Fólico sérico <4 ng/mL.
- **Tratamiento.** Profilaxis y tratamiento de anemia: 5 mg/día oral 4 meses, después 5 mg/semana de mantenimiento. Profilaxis toxicidad por metotrexate: 5 mg/semana. Profilaxis defectos del tubo neural: 400 µg/día desde periodo preconcepcional hasta semana 12 de gestación. Preparados: Acfol® comp. de 5 mg, Zólico® comp. de 400 µg, Foli-doce®, comp. de 400 µg.
- **Toxicidad.** Muy rara. Puede disminuir niveles de B<sub>12</sub>.

**BIOTINA.**

- **Función.** Gluconeogénesis y síntesis de ácidos grasos. Transportador de CO<sub>2</sub> para las carboxilasas mitocondriales y citosólicas. Catabolismo de aminoácidos como la leucina.
- **Fuente.** Soja, legumbres, levadura, yema de huevo, hígado. La clara tiene avidina que fija la biotina y disminuye su absorción. RDA: 25-30 µg/d. Embarazo y lactancia 30 a 35.
- **Déficit.** Intestino corto con NPT prolongada sin aportes de biotina. En adultos cuadro neurológico con depresión, alucinaciones, parestesias, y anorexia y náuseas, junto con rash eritemato-descamativo en cara y extremidades. En lactantes produce hipotonía, letargia y apatía, junto con alopecia y rash característico alrededor de las orejas.



- **Diagnóstico.** Niveles urinarios disminuidos.
- **Tratamiento.** Dosis farmacológicas hasta de 10 mg/d. Preparados: Medebiotin-Fte® comp. 5 mg o amp. 5 mg/1 mL, Medebiotin® amp. 1 mg/1mL.
- **Toxicidad.** No descrita.

### ÁCIDO PANTOTÉNICO.

- **Función.** Componente del CoA y de la fosfopantetina, ambos implicados en el metabolismo de ácidos grasos y síntesis de colesterol, hormonas esteroideas e isoprenoides. También implicado en acetilación de proteínas.
- **Fuente.** Muy ubicua en alimentos: huevos, vísceras, vegetales. RDA: 5 mg/d. Embarazo y lactancia 6-7.
- **Déficit.** Sólo demostrado experimentalmente con dietas carenciales en ésta vitamina. Síntomas inespecíficos GI, depresión, calambres musculares, parestesias, ataxia, hipoglucemia. También síndrome del pie ardiente en prisioneros de guerra.
- **Diagnóstico.** Concentraciones disminuidas en orina.
- **Tratamiento.** Suplementación con multivitamínicos.
- **Toxicidad.** No descrita.

### VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO).

- **Función.** Actividad antioxidante, promueve absorción de hierro, síntesis de carnitina, conversión dopamina a noradrenalina, cross-link de tejido conjuntivo.
- **Fuente.** Frutas, verduras de hoja verde, tomates y patatas. Ingesta de 5 raciones de frutas y verduras al día asegura cantidad superior a las RDA. Tabaquismo, diálisis y estrés aumentan sus requerimientos. RDA: 75-90 mg/d. Embarazo y lactancia 80 a 120.
- **Déficit.** *Escorbuto.* Ocurre en pobres, ancianos y alcohólicos con consumo inferior a 10 mg/d de ácido ascórbico o dehidroascórbico. Sangrado cutáneo (petequias, equimosis, hemorragias perifoliculares), sangrado encías, hemartros, hemoperitoneo, hemopericardio y hemorragia suprarrenal en casos graves. En niños puede ocasionar alteración del





crecimiento óseo.

- **Diagnóstico.** Determinación plasmática de sus concentraciones (normal de 0,4 – 1,6 ug/dL) o los niveles leucocitarios.
- **Tratamiento.** Escorbuto: 200 mg/d mejoran los síntomas en unos días. También beneficio en s. Chediak-Higashi y en la osteogénesis imperfecta. Preparados: Cebión®, Redoxón®, Citrovit® en sobres 0,5 y 1 g. Vitamina C Roche, amp. 1 g/5 mL.
- **Toxicidad.** Si >2 g en monodosis: dolor abdominal, diarrea y náuseas. Dosis >3 g aumentan ALT, LDH y ácido úrico. Dosis elevadas crónicas (1-2 g/d) producen nefrolitiasis al metabolizarse el ascorbato en oxalato. Hemólisis en pacientes con déficit de G6PDH.

### 3. VITAMINAS LIPOSOLUBLES.

---

#### VITAMINA A (RETINOL).

- **Función.** Retinol, también los metabolitos oxidados como el retinaldehído y el ácido retinoico son activos. El término retinoide hace referencia a moléculas sintéticas relacionadas con el retinol. De los carotenoides (más de 600 compuestos, de los que 50 pueden metabolizarse en vitamina A) el más importante es el  $\beta$ -caroteno (12 mg equivalen a 1 mg de retinol). *Retinaldehído* (11-cis): fundamental para la visión normal. *Acido retinoico*: necesario para morfogénesis, crecimiento y diferenciación celular. Receptores: RXR, RAR. *Otras acciones*: metabolismo hierro, inmunidad humoral y celular.
- **Fuente.** Pescados e hígado. Carotenoides en verduras y frutas. RDA: 700-900  $\mu$ g/d. Embarazo y lactancia 750 a 1300.
- **Déficit.** Lactantes dado que las leches aportan poca. Tercer mundo en más de 250.000 niños/año. Responsable de ceguera y un 50% de exceso de muerte en ellos. En países desarrollados asociada a malabsorción de grasa. Déficit de zinc, alcoholismo y fármacos como colestiramina



o neomicina. *Clínica:* Lesiones hiperqueratósicas piel, hemeralopia, xeroftalmia (manchas de Bitôt en la esclerótica), úlceras corneales, ceguera (por cicatrices corneales permanentes).

- **Diagnóstico.** Determinación de retinol sérico (normal de 30-65 ug/dL), o biopsia hepática para medir reservas. También mediante pruebas de adaptación a la oscuridad, o impresión citológica en conjuntiva (disminución de células productoras de moco).
- **Tratamiento.** Si afectación ocular dosis de 30 mg IM o 60 mg VO 3 días (100.000 UI), luego mitad de dosis 2 semanas (50.000 UI), luego mitad 2 meses (25.000 UI). Malabsorción dosis iniciales de 15 mg/d (50.000 UI) durante 1 mes seguida de dosis necesaria monitorizando retinol sérico. Preparados: Auxina A masiva® caps. 50.000 UI (1 mg = 3.330 UI), Biominol A-hidrosol® amp. bebibles 50.000 UI, Dif Vitamin A Masivo® brag. 50.000 UI.
- **Toxicidad.** Hipertensión intracraneal con dosis aguda mayor de 150 mg en adultos y 100 mg niños, que puede llegar a causar la muerte. Intoxicación crónica con dosis de 15 mg/d en varios meses produce pseudotumor cerebri, piel seca, queilosis, glositis, náuseas y vómitos, alopecia, dolores óseos, osteoporosis, hipercalcemia, hiperlipemia, adenopatías, amenorrea, hipertensión portal por fibrosis hepática. En mujeres embarazadas abortos, malformaciones craneofaciales y valvulares (no superar los 3 mg/d en embarazadas). Anticoncepción durante 1 año posterior al uso de cis-retinoico. Carotenemia por ingesta superior a 30 mg/d de  $\beta$ -caroteno (los hipotiroideos más susceptibles) que desaparece en 30-60 días al suspenderlo.

### VITAMINA D (CALCIFEROL).

- **Función.** Homeostasis del calcio y fósforo (ver capítulos de hiper e hipocalcemia).
- **Fuente.** Suplementada en distintos alimentos. Síntesis endógena por acción de la luz ultravioleta. RDA: 5-15  $\mu$ g/d (0,025  $\mu$ g = 1 UI).



- **Déficit.** Nutricional en países subdesarrollados y ancianos; escasa exposición solar. También en IRC, síndromes malabsortivos y consumo de antiepilépticos, cimetidina e isoniazida. Produce raquitismo, osteomalacia y osteoporosis.
- **Diagnóstico.** Calcio en plasma normal, posible hipofosfatemia por hiperPTH 2° excepto en la IRC. PTH elevada con cifras de 25-OH-Vit D disminuidas (<20 µg/dL déficit, <30 µg/dL insuficiencia). En ocasiones se precisa determinar niveles de 1,25-OH<sub>2</sub>-Vit D para el diagnóstico (como en la IRC).
- **Tratamiento.** Dosis de inicio: 800-4.000 UI/día de Vit D3 en forma de calcifediol por vía oral (Hidroferol gotas<sup>®</sup>, 1 gota: 240 UI, 4 µg, o Hidroferol amp.<sup>®</sup> con 16.000 UI o amp. choque 18.000 UI) con una adecuada ingesta de calcio (1.000-2.000 mg/día), durante 6 meses o hasta que la PTH sea normal. Mantenimiento con 800 UI/día o lo necesario para niveles >20-30 µg/dL. En casos de malabsorción las dosis necesarias pueden ser superiores a las descritas. En IRC debe usarse calcitriol (Rocaltrol<sup>®</sup> comp. 0,5) 0,5-1 µg/día.
- **Toxicidad.** Hipercalcemia (ver capítulo correspondiente).

### VITAMINA K (FILOQUINONA, MENAQUINONA).

- **Función.** Necesaria para la unión del calcio a proteínas carboxiladas como la protrombina, otros factores de la coagulación y de la matriz ósea.
- **Fuente.** Filoquinona en vegetales hoja verde, mantequillas y margarinas, leche, café, hígado, ternera, peras y aceites vegetales, sobre todo el de oliva y soja. Menaquinona sintetizada por bacterias intestinales. RDA: 60-120 µg/d en adultos, la mitad en niños.
- **Déficit.** En nuestro medio poco frecuente: niños con lactancia materna, síndromes malabsortivos, NP prolongada o ingesta de fármacos (cumarínicos). En adultos en intestino corto o tras antibioterapia de amplio espectro por disminución de bacterias intestinales. Produce diátesis hemorrágica. Los cumarínicos impiden la transformación a hidroquinona, la



forma activa de la vitamina K.

- **Diagnóstico.** Aumento del tiempo de protrombina o vitamina K baja en suero determinada por HPLC.
- **Tratamiento.** Hemorragias del neonato: 1 mg IM en dosis única en la 1ª hora de vida (0,5 mg en prematuros). Déficit carencial: 1-2 mg/día hasta corregir tiempo de protrombina. Malabsorción: 20-25 mg/día v. parenteral hasta corregir TP. Preparados: Fitomenadiona (se convierte en menaquinona en hígado): Konakion® amp. de 10 mg parenterales que pueden ser bebibles. Konakion® pediátrico amp. de 2 mg.
- **Toxicidad.** No descrita en las formas que se ingieren con la dieta. Pueden alterar las acciones de los anticoagulantes a altas dosis. La menadiona por vía parenteral puede producir anemia hemolítica en lactantes.

## VITAMINA E (TOCOFEROL).

- **Función.** Antioxidante y atrapa radicales libres. Protege LDL y grasas poliinsaturadas de la oxidación. Inhibe la síntesis de PGs, proteína quinasa C y fosfolipasa A. Precisa de otros antioxidantes como la Vit C, glutatión y otras enzimas para mantenerse reducida.
- **Fuente.** Ampliamente distribuida en los alimentos. Principalmente en aceites vegetales, grano del cereal, frutos secos y carne. Menor cantidad en frutas y verduras. RDA: 15 mg/d. Embarazo y lactancia 15 a 19.
- **Déficit.** No existe el déficit dietético de vitamina E. Sólo ocurre en malabsorción grave y prolongada (intestino corto, celíaca, fibrosis quística, colestasis prolongada, abetalipoproteinemia). También existe una forma familiar que es rara, por un defecto de la proteína transportadora de tocoferol. *Clínica:* degeneración axonal con síntomas espinocerebelosos y de columna posterior. Neuropatía periférica, oftalmoplejia, miopatía y retinopatía pigmentaria.
- **Diagnóstico.** Niveles sangre de alfa-tocoferol <5 µg/mL o <0,8 mg por cada g de lípidos totales.
- **Tratamiento.** El déficit sintomático se trata con 800-1200 mg/d VO. En niños con 400 mg/d VO o 2 mg/Kg/d IM. En



abetalipoproteinemia pueden precisarse 5000-7000 mg/d. En dosis altas es eficaz en fibroplasia retrolental, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular del prematuro. Auxina E® caps. 50, 200 y 400 mg. Ephynal® brag. 100 y amp. 100 mg/2 mL. Asociada a vit A en Auxina A+E® caps. normal 10 mg (y 5.000 UI retinol) o forte 100 mg (y 50.000 UI retinol).

- **Toxicidad.** Dosis >800 mg/d reducen agregación plaquetaria y el metabolismo de la vitamina K. También puede aumentar el riesgo cardiovascular. Dosis >1 g/d producen náuseas y diarrea.

### 4. PRINCIPALES OLIGOELEMENTOS.

---

#### ZINC.

- Componente de muchas metaloenzimas implicadas en síntesis de proteínas, ADN y ARN, y forma parte de la estructura de ribosomas y membranas.
- Se ingiere con carnes, marisco, frutos secos y legumbres.
- Su déficit causa hipogonadismo, enanismo, hipopigmentación del pelo en casos graves. La acrodermatitis enteropática es una enfermedad AR con alteración en la absorción de zinc que conlleva diarrea, alopecia, debilidad, depresión, rash cutáneo, alteración de la inmunidad, hipogeusia. Esta clínica puede darse en otras causas de déficit severo (malabsorción, fístulas, etc.). Puede ocurrir de forma leve en embarazo, anticonceptivos, hipoalbuminemia.
- Diagnóstico zinc sérico <70 µg/dL.
- Tratamiento: 30-60 mg de Zn elemento dos veces al día. Sulfato de Zinc NM®, cápsulas de 30 mg, o fórmula magistral.
- Toxicidad: dosis superiores a 40 mg/d alteran el metabolismo del cobre, gastritis, fiebre, vómitos.

#### COBRE.

- Componente integral de muchas enzimas implicadas en metabolismo del hierro, síntesis de melanina, SNC, síntesis



de elastina y colágeno.

- Se ingiere en carnes, marisco, hígado, frutos secos, legumbres.
- Su déficit causa anemia, retraso crecimiento, falta de queratinización y pigmentación del pelo, hipotermia, osteopenia, deterioro mental. Causas: malabsorción, síndrome nefrótico, dosis altas de zinc que impiden absorción de cobre.
- Diagnóstico cobre sérico  $<65 \mu\text{g/dL}$  y ceruloplasmina  $<18 \text{ mg/dL}$  (cada mg de ceruloplasmina transporta  $3,13 \mu\text{g}$  de cobre, y supone el 90% del cobre circulante).
- Tratamiento: sulfato de cobre (preparado magistral 2-10 mg/d).
- Toxicidad: más de 10 mg/d puede producir toxicidad hepática, insuficiencia renal, anemia hemolítica y coma.

## **SELENIO.**

- Componente de enzimas como la glutation-peroxidasa o las desyodasas. Ingesta con carne, marismo, cereales.
- Su déficit severo causa cardiomiopatía (enf de Keshan), insuficiencia cardíaca, degeneración de músculo estriado. Asociado al déficit de yodo puede agravar el cretinismo.
- Tratamiento: suplementos de 200 mg de selenio al día.
- Toxicidad:  $>400 \text{ mg/d}$ : alopecia, vómitos, alt ungueales, labilidad emocional, neuropatía periférica, dermatitis, aliento con olor a ajos.

## **Bibliografía.**

1. Stephensen CB Vitamin A, infection, and immune function. Annu Rev Nutr 2001; 21:167-92.
2. Semba RD Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. Proc Nutr Soc 1999; 58:719-27.
3. Reifen R Vitamin A as an anti-inflammatory agent. Proc Nutr Soc 2002; 61:397-400.
4. Wallstrom P, Wirfalt E, Lahmann PH, Gullberg B, Janzon L & Berglund G Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking, and general and central adiposity. Am J Clin Nutr 2001; 73:777-85.
5. Switzer BR, Atwood JR, Stark AH, Hatch JW, Travis R, Ullrich F, Lyden ER, Wu X, Chiu Y & Smith JL Plasma carotenoid and vitamins a and e concentrations



in older African American women after wheat bran supplementation: effects of age, body mass and smoking history. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:217-26.

6. Vázquez C, Morejón E, Muñoz C, López Y, Balsa J, Koning MA, Maldonado A, García G, Peromingo R & Fresneda V. Nutritional effect of bariatric surgery with Scopinaro operation. Analysis of 40 cases. *Nutr Hosp* 2003; 18:189-93.
7. George Ball. *Vitamins*. Nov 2004. Ed. Blackwell Publishing.
8. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88:296-307.
9. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:619-30.
10. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1678S-88S.
11. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351:805-6.
12. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135:317-22.

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** NovoRapid® FlexPen® 100 U/ml, solución inyectable en una pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Insulina aspart\* 100 U/ml. \* producida por tecnología del ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Una unidad de insulina aspart corresponde a 6 nmol, 0,035 mg de insulina aspart anhidra, exenta de sal. **Excipientes:** Metacresol 1,72 mg/ml. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable. Solución transparente, incolora y acuosa. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. **4.2 Posología y forma de administración:** NovoRapid® tiene un inicio de la acción más rápido y una duración más breve que la insulina humana soluble. Debido al rápido inicio de la acción, NovoRapid® debe administrarse inmediatamente antes de una comida. Si es necesario, NovoRapid® puede administrarse inmediatamente después de una comida. La dosis de NovoRapid® es individual y se determina en base a la evaluación del médico de acuerdo a las necesidades del paciente. Normalmente, debe utilizarse en combinación con insulina intermedia o insulina de acción prolongada administrada al menos una vez al día. El requerimiento individual de insulina en adultos y niños suele estar entre 0,5 y 1,0 unidades/kg/día. En un tratamiento administrado en relación con las comidas, un 50–70% de este requerimiento puede proceder de NovoRapid® y el restante proceder de una insulina de acción intermedia o prolongada. NovoRapid® se administra por vía subcutánea en la pared abdominal, el muslo o la región deltoidea o glútea. Los puntos de inyección deben rotarse dentro de la misma zona. Cuando NovoRapid® se inyecta por vía subcutánea en la pared abdominal, la acción se inicia a los 10–20 minutos de la inyección. El efecto máximo se presenta entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la duración de la acción variará dependiendo de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la inyección subcutánea en la pared abdominal asegura una absorción más rápida que en otros lugares de inyección. Sin embargo, el inicio rápido de la acción en comparación con la insulina humana soluble se mantiene, cualquiera que sea el lugar de inyección. Si es necesario, NovoRapid® puede ser también administrado por vía intravenosa (ver sección 6.6) lo que debe ser realizado por un profesional sanitario. NovoRapid® puede utilizarse para la perfusión subcutánea continua de insulina (PSCI) en bombas de perfusión de insulina. PSCI se debe administrar en la pared abdominal. Las zonas para realizar la perfusión se deben rotar. Cuando se utiliza en una bomba de perfusión de insulina, NovoRapid® no debe mezclarse con otros preparados de insulina. Los pacientes que utilizan PSCI deben ser instruidos en el uso de la bomba y utilizar el depósito y catéter correcto para la bomba (ver sección 6.6). El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en el prospecto que acompaña al equipo de perfusión. Los pacientes que se administran NovoRapid® por PSCI deben tener siempre a mano insulina alternativa, para poder usarla si la bomba falla. La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente. En estos pacientes se recomienda una cuidadosa monitorización de la glucosa así como un ajuste de las dosis de insulina aspart. No se dispone de





experiencia clínica en niños menores de 2 años. NovoRapid® se puede administrar de preferencia a la insulina humana soluble en niños, en los casos en que un rápido inicio de la acción pueda resultar beneficioso (ver sección 5.1 y 5.2). Por ej. en el momento de inyectarse en relación con las comidas. Las plumas precargadas FlexPen® están diseñadas para utilizar con agujas NovoFine de protector interior corto. La caja de agujas lleva la marca S. Con FlexPen® es posible seleccionar dosis de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad. Deben seguirse las instrucciones detalladas que acompañan al dispositivo.

**4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipoglucemia.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** El uso de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en pacientes diabéticos insulino-dependientes, puede resultar en hiperglucemia y cetoacidosis diabética, condiciones que son potencialmente letales. Los pacientes con buen control de glucemia, conseguido p.ej. mediante una terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y es necesario advertirles de esta situación. Una consecuencia de las propiedades farmacodinámicas de los análogos de insulina de acción rápida, es que si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección que en el caso de la insulina humana soluble. NovoRapid® debe administrarse en relación inmediata con una comida. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento con medicamentos, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, suelen aumentar la necesidad de insulina del paciente. Cuando los pacientes cambian entre diferentes tipos de insulina, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina. El cambio a un tipo de insulina nuevo u otra marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios de concentración, marca, tipo, origen (animal, humano, análogo de insulina humana) y/o el método de producción pueden requerir un cambio de la dosis. Puede ser necesario que los pacientes en tratamiento con NovoRapid® aumenten el número de inyecciones diarias o cambien la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas habituales. Si es necesario realizar un ajuste, la dosis puede ajustarse con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses. Como con cualquier terapia insulínica, pueden producirse reacciones en la zona de inyección que incluyen dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días e incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la interrupción de NovoRapid®. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. También puede ser necesario el ajuste de dosis si el paciente aumenta su actividad física o cambia su dieta habitual. El ejercicio realizado inmediatamente después de una comida puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. NovoRapid® contiene Metacresol, que en algunas ocasiones puede causar reacciones alérgicas.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa. Las siguientes



sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Hipoglucemiantes orales (HO), octreotida, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueantes adrenérgicos no selectivos, inhibidores (ECA) enzima convertidora de la angiotensina, salicilatos, alcohol, esteroides anabolizantes y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas hipoglucémicos. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina. **4.6 Embarazo y lactancia:** NovoRapid® (insulina aspart) se puede utilizar durante el embarazo. Los datos procedentes de dos ensayos clínicos controlados randomizados (157 y 14 embarazadas expuestas a insulina aspart, respectivamente) no mostraron ningún efecto adverso de la insulina aspart sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos cuando se compararon a la insulina humana (ver sección 5.1). Se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o diabetes gestacional) durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los requerimientos de insulina normalmente caen en el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo. No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoRapid® en mujeres en periodo de lactancia. La insulino terapia de la madre no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoRapid®. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas:** Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan NovoRapid® son generalmente dosis-dependientes y se deben al efecto farmacológico de la insulina. Al igual que ocurre con otros productos de insulina, la hipoglucemia es generalmente la reacción adversa que ocurre con más frecuencia. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede resultar en inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una disfunción cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente y el régimen de dosis, por lo que la frecuencia con que se presenta es variable. Durante los ensayos clínicos, la frecuencia general de hipoglucemias no difiere si consideramos pacientes tratados con insulina aspart comparado con los tratados con insulina humana. Las reacciones adversas a medicamentos procedentes de ensayos clínicos, que se consideran relacionadas con insulina aspart se enumeran a continuación según su frecuencia. En cuanto a la frecuencia se pueden definir como: Poco frecuentes ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) y Raras ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). En casos espontáneos aislados se presentan definidas como Muy

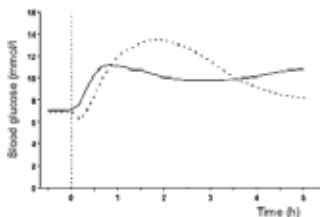


raras (< 1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuentes: Urticaria, rash, erupciones. Muy raras: Reacciones anafilácticas. Síntomas de hipersensibilidad generalizada que pueden incluir rash cutáneo, escozor, sudor, trastornos gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión. Las reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales. **Trastornos del sistema nervioso:** Raras: Neuropatía periférica. Rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con una condición denominada neuropatía dolorosa aguda, que es normalmente reversible. **Trastornos oculares:** Poco frecuentes: Trastornos de la refracción. Anomalías de la refracción que pueden ocurrir al iniciar la terapia insulínica. Estos síntomas son generalmente de naturaleza transitoria. Poco frecuentes: Retinopatía diabética. Un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, intensificando la terapia insulínica con una repentina mejoría del control glucémico puede asociarse a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: Lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en la zona de inyección como consecuencia del fallo al no rotar la zona de inyección dentro del área de inyección. Poco frecuentes: Hipersensibilidad local. Las reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, hinchazón y escozor en el lugar de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio y normalmente desaparecen al continuar el tratamiento. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: Edema. El edema puede ocurrir al iniciar la terapia con insulina. Estos síntomas son normalmente de naturaleza transitoria.

**4.9 Sobredosis:** No es posible definir específicamente la sobredosis de insulina, sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si se administran dosis muy altas en relación con los requerimientos del paciente: Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con la administración por vía oral de glucosa o productos de alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente diabético lleve siempre productos que contengan azúcar. Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida del conocimiento, pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagon (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa intravenosa administrada por un profesional médico. También debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagon en 10 a 15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarles hidratos de carbono por vía oral, para evitar una recidiva. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: insulinas y análogos para inyección de acción rápida. Código ATC: A10AB05. El efecto hipoglucemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo al mismo tiempo la producción hepática de glucosa. NovoRapid® produce un inicio de la acción más rápido que la insulina humana soluble, así como una concentración de glucosa más baja, en evaluaciones realizadas durante las primeras 4 horas después de una comida. La duración de acción de NovoRapid® es más breve que la de la insulina humana tras la inyección subcutánea.



**Fig. 1. Concentraciones de glucosa en sangre después de una dosis preprandial única de NovoRapid® inyectada inmediatamente antes de una comida (curva continua) o insulina humana soluble administrada 30 minutos antes de una comida (curva punteada) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.**



Quando NovoRapid® se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10 ó 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas. *Adultos:* Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado una glucemia postprandial más baja con NovoRapid® en comparación con la

insulina humana soluble (Fig. 1). En dos ensayos a largo plazo, abiertos, en pacientes con diabetes tipo 1, que incluían 1070 y 884 pacientes respectivamente, NovoRapid® redujo la hemoglobina glicosilada en 0,12 [95% I.C. 0,03; 0,22] puntos porcentuales y en 0,15 [95% I.C. 0,05; 0,26] puntos porcentuales en comparación con la insulina humana; una diferencia de importancia clínica dudosa. *Ancianos:* Se ha realizado un ensayo clínico randomizado, doble ciego, cruzado PK/PD, comparando insulina aspart con insulina humana soluble, en pacientes ancianos con diabetes tipo 2 (19 pacientes con edades comprendidas entre 65 y 83 años, edad media 70 años). Las relativas diferencias en las propiedades farmacodinámicas ( $GIR_{max}$ ; AUC $GIR$ , 0-120 min) entre insulina aspart e insulina humana soluble en ancianos fueron similares a aquéllas observadas en sujetos sanos y en sujetos diabéticos jóvenes. *Niños y adolescentes:* Se realizó un ensayo clínico en niños pequeños (20 pacientes de 2 a menos de 6 años, estudiados durante 12 semanas; entre estos, cuatro fueron menores de 4 años de edad), en el que se comparó la insulina humana soluble preprandial, con la insulina aspart postprandial y se realizó un ensayo de dosis única PK/PD en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años). El perfil farmacodinámico de la insulina aspart en niños fue similar al observado en adultos. Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han demostrado un menor riesgo de hipoglucemia nocturna con insulina aspart en comparación con insulina humana soluble. El riesgo de hipoglucemia durante el día no aumentó significativamente. *Embarazo:* Un ensayo clínico que comparaba la seguridad y eficacia de insulina aspart frente a insulina humana en el tratamiento de mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 (322 embarazadas expuestas (con insulina aspart: 157 y con insulina humana: 165)), no mostró ningún efecto adverso de la insulina aspart sobre el embarazo o sobre la salud de los fetos/recién nacidos. Además, se incluyeron los datos procedentes de un ensayo clínico realizado con 27 mujeres con diabetes gestacional que fueron randomizadas para recibir tratamiento con insulina aspart o insulina humana (insulina aspart: 14 e insulina humana: 13) y que mostraron unos perfiles de seguridad similares entre los tratamientos. Insulina aspart es equipotente a la insulina humana soluble en base molar. **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** En NovoRapid® la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28, reduce la tendencia a formar hexámeros tal como se observa en la insulina humana soluble. Por lo tanto, NovoRapid® se absorbe más rápidamente



de la capa subcutánea que la insulina humana soluble. En promedio, el tiempo que se necesita hasta alcanzar la concentración máxima es la mitad del de la insulina humana soluble. En pacientes con diabetes tipo 1 se alcanzó la concentración plasmática máxima de  $492 \pm 256$  pmol/l a los 40 (rango intercuartil: 30-40) minutos de realizarse una inyección subcutánea de 0,15 U/kg de peso corporal. El retorno a los niveles basales de insulina se observó de 4 a 6 horas después de la inyección. La velocidad de absorción fue algo más lenta en los pacientes con diabetes tipo 2, produciendo un  $C_{\max}$  más bajo ( $352 \pm 240$  pmol/l) y un  $t_{\max}$  más tardío (60 (rango intercuartil: 50-90) minutos). La variación intraindividual en el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es significativamente menor para NovoRapid® que para la insulina humana soluble, mientras que la variación intraindividual en  $C_{\max}$  para NovoRapid® es superior. *Niños y adolescentes:* Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de NovoRapid® se investigaron en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) con diabetes tipo 1. La insulina aspart se absorbió rápidamente en ambos grupos de edad, con un  $t_{\max}$  similar a los adultos. Sin embargo,  $C_{\max}$  se mostró diferente entre los dos grupos, lo cual subraya la importancia de una titulación individual de NovoRapid®. *Ancianos:* Las diferencias relativas en las propiedades farmacocinéticas entre la insulina aspart y la insulina humana soluble en pacientes ancianos (65-83 años, edad media 70 años) con diabetes tipo 2 fueron similares a aquéllas observadas en sujetos sanos y en pacientes diabéticos jóvenes. Se ha observado una disminución en la tasa de absorción en pacientes ancianos, dando lugar a un  $t_{\max}$  (82 (rango del intercuartil: 60-120) minutos), mientras que la  $C_{\max}$  fue similar a la observada en pacientes jóvenes con diabetes tipo 2 y ligeramente inferior que en pacientes con diabetes tipo 1. *Insuficiencia hepática:* Se ha realizado un estudio farmacocinético de dosis única de insulina aspart en 24 sujetos con una función hepática que iba desde normal a insuficiencia grave. En sujetos con insuficiencia hepática, la tasa de absorción estaba disminuida y era más variable, dando lugar a un retraso en la  $t_{\max}$  desde aproximadamente 50 minutos en pacientes con función hepática normal hasta aproximadamente 85 minutos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. AUC,  $C_{\max}$  y CL/F fueron similares en pacientes con una función hepática reducida al comparar con sujetos con una función hepática normal. *Insuficiencia renal:* Se ha realizado un estudio farmacocinético de dosis única con insulina aspart en 18 sujetos con la función renal que iba desde normal a insuficiencia grave. No se ha encontrado un efecto aparente de los valores de aclaramiento de creatinina sobre el área bajo la curva (AUC),  $C_{\max}$ , CL/F y  $t_{\max}$  de la insulina aspart. Los datos fueron limitados en los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. No se han estudiado pacientes con fallo en la función renal que necesitan tratamiento con diálisis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. En ensayos in vitro, que incluían el enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF 1 así como los efectos sobre el crecimiento celular, la insulina aspart mostró más o menos el mismo comportamiento que la insulina humana. Los estudios mostraron también que la disociación de la insulina aspart del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista**



**de excipientes:** Glicerol. Fenol. Metacresol. Cloruro de zinc. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro sódico. Ácido clorhídrico (para ajuste del pH). Hidróxido sódico (para ajuste del pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Las sustancias añadidas a la insulina pueden causar degradación de la misma, p.ej. si el medicamento contiene tiol o sulfitos. **6.3 Período de validez:** 30 meses. El producto en uso tiene un período de validez de 4 semanas. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar NovoRapid® FlexPen® con el capuchón puesto cuando no se está utilizando, para preservarlo de la luz. NovoRapid® FlexPen® en uso o que se lleva como repuesto: No refrigerar. No conservar por encima de 30°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Cartucho de vidrio (Tipo 1) que contiene un émbolo (goma de bromobutil) y está cerrado con un disco (goma de bromobutil/poliisopreno) que contiene 3 ml de solución en una pluma precargada, multidosis, desechable con un dispositivo de inyección (plástico). Envase con 1, 5 ó 10 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** NovoRapid® FlexPen® sólo debe utilizarse en combinación con productos que sean compatibles con éstos y permitan que las plumas funcionen con seguridad y efectividad. NovoRapid® FlexPen® debe ser utilizado por una sola persona. NovoRapid® FlexPen® no debe rellenarse. Las agujas NovoFine S están diseñadas para utilización con NovoRapid® FlexPen®. NovoRapid® se puede utilizar en un sistema de bomba de perfusión (PSCI) según se ha descrito en la sección 4.2. Se han evaluado los catéteres en los que la superficie interior está hecha de polietileno o poliolefina y se han encontrado compatibles con el uso en bombas. Para uso intravenoso, los sistemas de perfusión con NovoRapid® 100 U/ml son estables a temperatura ambiente durante 24 horas en concentraciones de 0,05 U/ml a 1,0 U/ml de insulina aspart en fluidos de perfusión 0,9% cloruro sódico, 5% dextrosa ó 10% dextrosa, inclusive 40 mmol/l de cloruro potásico, utilizando bolsas de perfusión de polipropileno. Aunque NovoRapid® sea estable con el tiempo, una cierta cantidad de insulina será inicialmente adsorbida al material de la bolsa de perfusión. Es necesaria la monitorización de la glucosa en sangre durante la perfusión de insulina. NovoRapid® no debe utilizarse si su aspecto no es transparente e incoloro. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK 2880 Bagsværd. Dinamarca. **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/99/119/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 7 de Septiembre 1999. Fecha de la última renovación: 7 de Septiembre 2004. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 08/2007. **Dispensación, Presentación y PVP:** NovoRapid® FlexPen® 100 U/ml. Solución inyectable en una pluma precargada, envase con 5 FlexPen® de 3 ml. PVP IVA 46,04 euros. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD.



**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Levemir® 100 U/ml, solución inyectable en una pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml contiene 100 U de insulina detemir (producida por tecnología ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*). 1 pluma precargada contiene 3 ml equivalente a 300 U. Una unidad de insulina detemir corresponde a 0,142 mg de insulina detemir anhidra, exenta de sal. Una unidad (U) de insulina detemir corresponde a una UI de insulina humana. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable en una pluma precargada. FlexPen®. Solución inyectable en una pluma precargada. InnoLet®. Solución clara, incolora y neutra. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la diabetes mellitus. **4.2 Posología y forma de administración:** Levemir® es un análogo de insulina de acción prolongada utilizado como una insulina basal. **Dosificación:** En combinación con agentes antidiabéticos orales se recomienda iniciar el tratamiento con Levemir® con una administración única diaria de 10 U ó de 0,1 – 0,2 U/kg. La dosis de Levemir® se debe ajustar en base a las necesidades individuales del paciente. A continuación se presenta la recomendación posológica basada en los resultados del estudio:

Valor medio de los auto-controles de la glucemia antes del desayuno (SMPG)	Ajuste de Dosis de Levemir®
>10,0 mmol/L(180 mg/dL)	+8
9,1-10,0 mmol/L(163-180 mg/dL)	+ 6
8,1-9,0 mmol/L(145-162 mg/dL)	+ 4
7,1- 8,0 mmol/L(127-144 mg/dL)	+ 2
6,1- 7,0 mmol/L(109-126 mg/dL)	+ 2

Si hay una medición SMPG:

3,1- 4,0 mmol/L(56-72 mg/dL)	- 2
<3,1 mmol/L(<56 mg/dL)	- 4

Cuando se utiliza Levemir® como parte del régimen de insulina bolo-basal, Levemir® se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir® se debe ajustar de forma individual. Para los pacientes que requieren dosificación dos veces al día para optimizar el control glucémico, la dosis de la tarde puede administrarse por la tarde o al acostarse. Cambio desde otras insulinas: El cambio a Levemir® desde otras insulinas de acción intermedia o prolongada puede requerir un ajuste de la dosis y hora de administración (ver sección 4.4). Como ocurre con otras insulinas, se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio. Puede resultar necesario ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis y/o hora de administración de antidiabéticos orales o insulinas de acción corta/rápida). Tal como ocurre con



todas las insulinas, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina detemir en personas mayores y personas con disfunción renal o hepática. La eficacia y seguridad de Levemir® se han demostrado en niños y adolescentes de 6 a 17 años, en estudios de 6 meses de duración (ver sección 5.1). La eficacia y seguridad de Levemir® no se han estudiado en niños menores de 6 años. También puede resultar necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual o durante una enfermedad concomitante. **Administración:** Administración subcutánea: Levemir® se administra por vía subcutánea mediante inyección en el muslo, la pared abdominal o la región deltoidea. Tal como ocurre con las insulinas humanas, la velocidad y extensión de la absorción de insulina detemir pueden ser mayores cuando ésta se administra por vía subcutánea en la pared abdominal o la región deltoidea que en el muslo. Por lo tanto, los puntos de inyección deben alternarse dentro de la misma zona. Siga detenidamente las instrucciones de uso del prospecto incluido en el envase de Levemir® FlexPen® o en el envase de Levemir® InnoLet®. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a insulina detemir o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La dosificación inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabetes tipo 1, puede ocasionar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Los primeros síntomas de la hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, orina abundante, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal. Puede ocurrir una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver secciones 4.8 y 4.9). La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas usuales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. El cambio de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (insulina ADN recombinante versus insulina de origen animal), pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Puede ser necesario para los pacientes en tratamiento con Levemir® cambiar la dosis en comparación con la dosis utilizada con sus insulinas anteriores. Si es necesario un ajuste de la dosis, esto puede ocurrir con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses. Al igual que ocurre con la terapia insulínica, pueden ocurrir reacciones en la zona de inyección que incluyen dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación. La continua rotación de la zona de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días e incluso en semanas. En raras ocasiones, las reacciones en la zona de inyección pueden requerir la





interrupción de Levemir®. Levemir® no debe administrarse por vía intravenosa ya que puede causar hipoglucemia grave. Debe evitarse la administración intramuscular. Si Levemir® se mezcla con otros preparados de insulina, cambiará el perfil de acción individual de uno o ambos preparados. La mezcla de Levemir® con un análogo de insulina de acción rápida, como insulina aspart, produce un perfil de acción con un efecto máximo más bajo y retardado en comparación con las inyecciones individuales. Por lo tanto, Levemir® debe evitar mezclarse con insulina de acción rápida. Los datos existentes sobre pacientes con hipoalbuminemia grave son limitados. Se recomienda monitorizar cuidadosamente a estos pacientes. Levemir® no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina. Levemir® contiene metacresol que puede causar reacciones alérgicas.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina: Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos y alcohol. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina: Tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y beta-simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia. La octreotida y lanreotida pueden aumentar y reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

**4.6 Embarazo y lactancia:** Embarazo: No existe experiencia clínica con insulina detemir durante el embarazo. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina detemir y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. Se debe tener cuidado cuando se administra Levemir® a una mujer embarazada. En general, se recomienda un control glucémico intensivo y monitorización de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando se proyecta el mismo. Los requerimientos de insulina usualmente disminuyen durante el primer trimestre del embarazo y aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, normalmente los requerimientos insulínicos vuelven rápidamente a los valores previos al embarazo. Lactancia: No existe experiencia clínica con insulina detemir durante la lactancia. Se debe tener cuidado cuando se administra Levemir® a una madre en período de lactancia. Puede resultar necesario ajustar la dosis de insulina y la dieta durante la lactancia.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen hipoglucemia recurrente. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

**4.8 Reacciones adversas:** Las reacciones adversas observadas en pacientes que usan Levemir® dependen principalmente de la dosis y se deben al efecto farmacológico de la insulina. La hipoglucemia es una reacción adversa frecuente. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación



con el requerimiento de insulina. De las investigaciones clínicas se sabe que la hipoglucemia grave, definida como la necesidad de asistencia en el tratamiento, ocurre en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir®. Una hipoglucemia grave puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado una disfunción cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Las reacciones en el lugar de inyección se han visto con más frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con la insulina humana. Estas reacciones incluyen enrojecimiento, inflamación, contusión, hinchazón y escozor en el lugar de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección son menores y de naturaleza transitoria, es decir que suelen desaparecer al continuar el tratamiento normalmente en unos pocos días o en pocas semanas. Se estima que en general un 12% de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas. A continuación se indica la frecuencia de las distintas reacciones adversas, procedentes de ensayos clínicos, que se consideran relacionadas con Levemir®:

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Hipoglucemia: Los síntomas de la hipoglucemia generalmente se presentan de repente. Estos síntomas pueden ser sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, apetito excesivo, trastornos en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. Una hipoglucemia grave puede llevar a la inconsciencia y/o convulsiones y puede dar como resultado una disfunción cerebral temporal o permanente o incluso la muerte.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Reacciones en el lugar de inyección: Durante el tratamiento con insulina pueden aparecer reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, hinchazón y escozor). Estas reacciones son generalmente transitorias y normalmente desaparecen al continuar el tratamiento.
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Lipodistrofia: Se puede producir lipodistrofia en la zona de inyección como consecuencia de no rotar el punto de inyección dentro de la zona.  Edema: Al instaurar la terapia con insulina, puede presentarse edema. Estos síntomas son generalmente de carácter transitorio.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	En tres estudios clínicos en que los pacientes fueron tratados en terapia combinada con antidiabéticos orales, se ha observado una elevada frecuencia (2,2%) de reacciones alérgicas y reacciones alérgicas potenciales.



Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Reacciones alérgicas, reacciones alérgicas potenciales, urticaria, sarpullido y erupciones: Estos síntomas pueden ser causados por una hipersensibilidad generalizada. Los síntomas de hipersensibilidad generalizada pueden incluir escozor, sudor, trastornos gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión. Las reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales (reacciones anafilácticas).
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Trastornos de la refracción: Al instaurar la terapia con insulina, pueden presentarse anomalías en la refracción. Estos síntomas son generalmente de carácter transitorio.  Retinopatía diabética: Un buen control glucémico prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, al intensificar la terapia insulínica con la consiguiente mejoría del control glucémico, ésta puede asociarse a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Raros ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Neuropatía periférica: La rápida mejoría del control glucémico puede estar asociada con una condición denominada "neuropatía dolorosa aguda", que es normalmente reversible.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **4.9 Sobredosis:** No es posible fijar definiciones específicas relativas a la sobredosificación de las insulinas. Sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis superior a sus requerimientos: Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre productos azucarados. Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida de consciencia pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional médico. Además, se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada. Código ATC: A10AE05. La insulina detemir es un análogo de insulina soluble basal, de acción prolongada con una duración de su efecto prolongada. El perfil de acción de la insulina detemir es menos variable



y con ello más predecible, de forma estadísticamente significativa, que el de la insulina NPH, como se puede ver a partir de los Coeficientes de Variación (CV) intra-individuales del efecto farmacodinámico total y máximo en la Tabla 1.

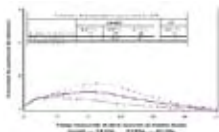
**Tabla 1. Variabilidad intra-individual del perfil de acción de insulina detemir e insulina NPH.**

Punto final farmacodinámico	Insulina detemir CV (%)	Insulina NPH CV (%)
AUC <sub>GIR,0-24h</sub> *	27	68
GIR <sub>max</sub> **	23	46

\* Área bajo la curva    \*\*Valor p<0,001 de la Velocidad de Infusión de Glucosa para todas las comparaciones con insulina detemir.

La acción prolongada de la insulina detemir está mediada por la fuerte autoasociación de las moléculas de la insulina detemir en el lugar de inyección y la unión a la albúmina por medio de la cadena lateral del ácido graso. La insulina detemir se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos diana que la insulina NPH. Esta combinación de mecanismos de prolongación proporciona a la insulina detemir una absorción y un perfil de acción más reproducibles que la insulina NPH. El efecto hipoglucemiante de la insulina detemir se produce cuando las moléculas facilitan la absorción de la glucosa ligándose a los receptores de insulina en las células musculares y de grasa e inhibiendo, simultáneamente, la producción hepática de glucosa.

**Figura 1: Perfiles de actividad de Levemir® en pacientes con diabetes tipo 1.**



La duración máxima de la acción es 24 horas, según la dosis, lo cual permite la administración de una o dos dosis diarias. Si Levemir® se administra dos veces diarias, la estabilización se produce después de la administración de 2-3 dosis. En el rango de dosificación de 0,2-0,4 U/kg, Levemir®

ejerce más de un 50% de su efecto máximo entre 3 y 4 horas después de la administración y hasta aproximadamente 14 horas después de la administración. Después de la administración subcutánea se observa una proporcionalidad de la dosis en la respuesta farmacodinámica (efecto máximo, duración de la acción, efecto total). Se ha demostrado una menor variabilidad diaria en los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) durante el tratamiento con Levemir en comparación con el tratamiento con insulina NPH, en ensayos clínicos a largo plazo. Los estudios en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con antidiabéticos orales demostraron que el control glucémico (HbA1c) con Levemir® es comparable al obtenido con insulina NPH y al obtenido con insulina glargina y está asociado con un menor aumento de peso. Ver Tabla 2. En el estudio de insulina detemir frente a insulina glargina, la insulina detemir se administró una o dos veces al día, mientras que la insulina glargina se administró una vez al día y se vio que, el 55% de los pacientes tratados con insulina detemir completaron las 52 semanas de tratamiento con el régimen de administración dos veces al día.



**Tabla 2. Cambio en el peso corporal después del tratamiento con insulina.**

Duración del estudio	Insulina detemir 1 vez al día	Insulina detemir 2 veces al día	Insulina NPH	Insulina glargina
20 semanas	+ 0,7 kg		+ 1,6 kg	
26 semanas		+ 1,2 kg	+ 2,8 kg	
52 semanas	+ 2,3 kg	+ 3,7 kg		+ 4,0 kg

En ensayos clínicos utilizando la terapia combinada insulina-antiabéticos orales, el tratamiento con Levemir® dió lugar a un 61-65% de disminución de riesgo de hipoglucemias nocturnas comparado con la insulina NPH. En ensayos de tratamiento a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 1, incluyendo niños y adolescentes de 6 a 17 años, el control de la glucosa plasmática en ayunas mejoró con Levemir® en comparación con insulina NPH cuando se administró Levemir® en terapia bolo/basal. El control glucémico (HbA1c) con Levemir® puede compararse con el de la insulina NPH, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado. En ensayos clínicos utilizando un régimen de dosificación de insulina bolo/basal, la frecuencia general de hipoglucemias fue similar con Levemir® e insulina NPH. Los análisis de hipoglucemia nocturna en pacientes diabéticos tipo 1 mostraron un riesgo significativamente inferior de hipoglucemia nocturna leve (capacidad de autotratamiento y confirmado mediante el valor de glucosa en sangre capilar inferior a 2,8 mmol/l ó 3,1 mmol/l si se expresa como glucosa en plasma) al comparar con insulina NPH, mientras que no se observaron diferencias en diabéticos tipo 2. Además, el riesgo total de hipoglucemias nocturnas en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años con diabetes tipo 1, fue significativamente inferior con Levemir® al comparar con insulina NPH. Con el uso de Levemir® se ha observado el desarrollo de anticuerpos. Sin embargo, no parece que este hecho tenga impacto sobre el control glucémico. **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** **Absorción:** La concentración máxima en suero se presenta entre 6 y 8 horas después de la administración. Si Levemir® se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se alcanza después de la administración de 2-3 dosis. La variación intra-individual en la absorción es menor con Levemir® que con otros preparados de insulina basal. No hay diferencias clínicamente significativas entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de la insulina detemir. La biodisponibilidad absoluta de insulina detemir administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 60%. **Distribución:** El volumen de distribución aparente de insulina detemir (aproximadamente 0,1 l/kg) indica que la fracción de insulina detemir en la sangre circulante es alta. **Metabolismo:** La degradación de insulina detemir es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos. Los resultados de los estudios de unión a proteínas *in vitro* e *in vivo* sugieren que no existe una interacción clínicamente significativa entre la insulina detemir y los ácidos grasos u otras proteínas ligadas a medicamentos. **Eliminación:** La vida media terminal después de la administración subcutánea es determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal es de 5-7 horas según la dosis. **Linealidad:** Después de la administración subcutánea en el rango de dosificación terapéutico se observa una proporcionalidad de la dosis en la concentración en suero (concentración máxima, extensión de la absorción). **Grupos específicos de pacientes:** Las propiedades



farmacocinéticas de insulina detemir se han estudiado en niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) y se han comparado con adultos con diabetes tipo 1. No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a las propiedades farmacocinéticas. En cuanto a la farmacocinética de insulina detemir, no hubo diferencias clínicamente significativas entre personas mayores y jóvenes o entre personas con insuficiencia renal o hepática y sujetos sanos. En cuanto a la farmacocinética de insulina detemir, no se esperan diferencias clínicamente significativas entre sujetos sanos y personas con insuficiencia renal o hepática, según los estudios realizados. Ya que la farmacocinética de insulina detemir no se ha estudiado extensamente en estos grupos específicos de pacientes, se recomienda monitorizar cuidadosamente la glucosa plasmática de estos pacientes.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Los datos sobre afinidad del receptor y ensayos in vitro de mitogenicidad no indicaron signos de aumento del potencial mitogénico en comparación con la insulina humana.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS:**

**6.1 Lista de excipientes:** Glicerol. Fenol. Metacresol. Acetato de zinc. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro sódico. Ácido clorhídrico 2N (ajuste de pH). Hidróxido sódico 2N (ajuste de pH). Agua para preparaciones inyectables.

**6.2 Incompatibilidades:** Las sustancias añadidas a Levemir® pueden ocasionar degradación de insulina detemir, por ejemplo, si los medicamentos contienen tioles o sulfitos. Levemir® no se debe añadir a los fluidos de perfusión.

**6.3 Período de validez:** 2 años. Después de la primera utilización, el producto puede conservarse durante un máximo de 6 semanas a una temperatura no superior a 30°C.

**6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) y no guardar cerca del congelador. No congelar. Conservar Levemir® FlexPen® y Levemir® InnoLet® con el capuchón puesto para preservarlo de la luz cuando no se está usando. Durante el uso: no refrigerar. No conservar a temperatura superior a 30°C. Levemir® debe protegerse del calor y la luz solar excesivos.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Cartucho (vidrio tipo 1) conteniendo 3 ml de solución con un émbolo (bromobutil) y un tapón (bromobutil/poliisopreno) en una pluma precargada (pluma desechable multidosis) (polipropileno). Envase con 1, 5 y 10 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Levemir® debe ser utilizado por una sola persona. El cartucho no se debe rellenar. Levemir® no debe utilizarse si no tiene un aspecto claro e incoloro. Levemir® que se haya congelado no debe utilizarse. El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca.

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Levemir® FlexPen® EU/1/04/278/005. Levemir® InnoLet® EU/1/04/278/008.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 01 Junio 2004.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2007.

**Dispensación, Presentación y PVP:** Levemir® 100 U/ml. Solución inyectable en una pluma precargada, envase con 5 FlexPen® de 3 ml, PVP IVA 78,52 euros. Solución inyectable en una pluma precargada, envase con 5 InnoLet® de 3 ml, PVP IVA 78,52 euros. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD.



**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** NovoMix® 30 FlexPen® 100 U/ml suspensión inyectable en una pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Insulina aspart\* soluble/insulina aspart\* cristalizada con protamina 100 U/ml en una proporción de 30/70. \*producida por tecnología del ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Una unidad de insulina aspart corresponde a 6 nmol, 0,035 mg de insulina aspart anhidra, exenta de sal. 1 pluma precargada contiene 3 ml que equivalen a 300 U. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensión inyectable en una pluma precargada. NovoMix® 30 es una suspensión blanca. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la diabetes mellitus. **4.2 Posología y forma de administración:** NovoMix® 30 tiene un inicio de la acción más rápido que la insulina humana bifásica y generalmente debe administrarse inmediatamente antes de una comida. Si es necesario, NovoMix® 30 puede administrarse inmediatamente después de una comida. NovoMix® 30 se administra por vía subcutánea en el muslo o en la pared abdominal. Si es conveniente, puede utilizarse la región glútea o deltoidea. Los puntos de inyección deben rotarse dentro de la misma región. Al igual que ocurre con todas las insulinas, la duración de la acción depende de la dosis, el lugar de la inyección, la circulación sanguínea, la temperatura y el nivel de actividad física. No se ha investigado la influencia de diferentes puntos de inyección sobre la absorción de NovoMix® 30. NovoMix® 30 nunca se debe administrar por vía intravenosa. La insuficiencia renal o hepática puede reducir el requerimiento de insulina del paciente. No se dispone de experiencia clínica con NovoMix® 30 en niños y adolescentes menores de 18 años. **Recomendación de dosis:** La dosis de NovoMix® 30 es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. En pacientes con diabetes tipo 2, NovoMix® 30 se puede administrar en monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales, para los cuáles la combinación con insulina está aprobada, cuando la glucemia no se controla de forma adecuada con aquéllos antidiabéticos orales solamente. Para pacientes con diabetes tipo 2, la dosis inicial de NovoMix® 30 que se recomienda es de 6 U en el desayuno y de 6 U en la cena. NovoMix® 30 también se puede iniciar con una dosis diaria de 12 U en la cena. Cuando se utiliza NovoMix® 30 una vez al día, generalmente se recomienda dividir la dosis en dos, cuando se alcanzan las 30 unidades y continuar ajustando la dosis. La combinación de NovoMix® 30 con pioglitazona se debe considerar siguiendo la evaluación clínica del riesgo que tiene el paciente de desarrollar signos o síntomas de acontecimientos adversos relacionados con retención de líquidos. La iniciación de NovoMix® 30 debe realizarse con cautela titulando la dosis más baja requerida para alcanzar el control glucémico (Se hace referencia en 4.4). El requerimiento diario de insulina puede ser superior en pacientes con resistencia a la insulina (por ej. debido a obesidad) y más bajo en pacientes con producción residual de insulina endógena. En base a los resultados del estudio, se hacen las siguientes recomendaciones para ajuste de dosis. En el caso de que se dosifique dos veces al día, se deben utilizar los valores de glucosa en sangre previos al desayuno para evaluar la dosis de la cena y los valores de glucosa en sangre previos a la cena para evaluar la dosis del desayuno. Los intervalos de cambio de dosis que se recomiendan son:



Niveles de glucosa en sangre previos a la comida		Ajuste de dosis de NovoMix® 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	- 2 U
4,4-6,1 mmol/l	80-110 mg/dL	0
6,2-7,8 mmol/l	111-140 mg/dL	+ 2 U
7.9-10 mmol/l	141-180 mg/dL	+ 4 U
>10 mmol/l	>180 mg/dL	+ 6 U

Se deben utilizar los niveles de glucosa previos a la comida más bajos, de los tres días anteriores. La dosis no se debe aumentar si ocurre una hipoglucemia en estos días. El ajuste de la dosis se debe realizar una vez a la semana hasta que se consiga alcanzar el objetivo de HbA1c. En pacientes con diabetes tipo 1, el requerimiento individual de insulina está normalmente entre 0,5 y 1,0 Unidades/kg/día y esto puede ser alcanzado total o parcialmente con NovoMix® 30. NovoMix® 30 se puede utilizar en pacientes ancianos; sin embargo hay una experiencia limitada con el uso de NovoMix® 30 en combinación con antidiabéticos orales en pacientes mayores de 75 años.

**4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipoglucemia.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** El uso de dosis inadecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en pacientes diabéticos insulino-dependientes, puede resultar en hiperglucemia y cetoacidosis diabética, condiciones que son potencialmente letales. La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no programado pueden dar lugar a una hipoglucemia (ver secciones 4.8 y 4.9). En comparación con la insulina humana bifásica, NovoMix® 30 puede tener un efecto hipoglucémico más pronunciado, incluso hasta 6 horas después de la inyección. Esto puede ser compensado en cada paciente individual, a través de un ajuste de la dosis de insulina y/o la ingesta de comida. Los pacientes con buen control de glucemia, conseguido p.ej. mediante una terapia insulínica intensiva, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y es necesario advertirlos de esta situación. Un estricto control de los niveles de glucosa puede aumentar el potencial de los episodios hipoglucémicos y con ello requerir una atención especial durante la intensificación de dosis, como se indica en la sección 4.2. NovoMix® 30 debe administrarse en relación inmediata con una comida. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o que reciben tratamiento con otros medicamentos, en los que puede esperarse una absorción retardada del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, suelen aumentar la necesidad de insulina del paciente. Cuando los pacientes cambian entre diferentes tipos de insulina, los síntomas iniciales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar o ser menos pronunciados que aquellos experimentados con su anterior insulina. El cambio a un tipo de insulina nuevo u otra marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina





animal, insulina humana o análogo de insulina humana) y/o el método de producción (insulina ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden hacer que sea necesario un cambio en la dosis. Puede ser necesario para los pacientes en tratamiento con NovoMix® 30 cambiar la dosis en comparación con la dosis utilizada con su insulina habitual. Si es necesario realizar un ajuste, éste puede realizarse con la primera dosis o bien durante las primeras semanas o meses. También puede ser necesario el ajuste de dosis si el paciente aumenta su actividad física o cambia su dieta habitual. El ejercicio realizado inmediatamente después de una comida puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas de perfusión de insulina. Como con cualquier tratamiento con insulina, pueden producirse reacciones en el lugar de inyección que incluyen dolor, picor, urticaria, hinchazón e inflamación. La continua rotación de los puntos de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en unos pocos días e incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el lugar de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con NovoMix® 30.

**Combinación de NovoMix® 30 con pioglitazona:** Ha habido algún caso de fallo cardíaco procedente del mercado cuando se ha utilizado pioglitazona en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de fallo cardíaco. Se debe observar a los pacientes para ver signos o síntomas de fallo cardíaco, aumento de peso y edema cuando NovoMix® 30 se utiliza en combinación con pioglitazona. Como consecuencia del aumento en la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciben pioglitazona en terapia dual con insulina pueden estar en riesgo de hipoglucemia relacionada con la dosis y puede ser necesaria una reducción en la dosis de insulina.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Hipoglucemiantes orales (HO), octreotida, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), betabloqueantes adrenérgicos no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), salicilatos, alcohol, esteroides anabolizantes y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

**4.6 Embarazo y lactancia:** La experiencia clínica con insulina aspart durante el embarazo es limitada. Los estudios de reproducción en animales no han revelado diferencias entre la insulina aspart y la insulina humana en cuanto a embriotoxicidad y teratogenicidad. En general, se recomienda intensificar el control de glucemia y la monitorización de las mujeres diabéticas durante el embarazo y cuando se planifica el embarazo. Normalmente, las necesidades de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan consiguientemente durante el segundo y tercer previos al embarazo. No hay restricciones en cuanto al tratamiento con NovoMix® 30 en mujeres en período de lactancia. La insulínoterapia de la madre en período de lactancia no presenta riesgos para el niño lactante. Sin embargo, puede resultar necesario ajustar la dosis de NovoMix® 30.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir**



**y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede implicar un cierto riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, (por ej. conducir automóviles o manejar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas:** Las reacciones adversas observadas en pacientes que utilizan los productos NovoMix® son principalmente dependientes de la dosis y se deben al efecto farmacológico de la insulina. Al igual que ocurre con otros productos de insulina, la hipoglucemia es generalmente la reacción adversa que ocurre con más frecuencia. Puede ocurrir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina y por ello necesita una atención especial durante la intensificación de la dosis, como se indica en la sección 4.2. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a disfunción cerebral temporal o permanente o incluso a la muerte. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente y el régimen de dosis, por lo que la frecuencia con que se presenta es variable. Durante los ensayos clínicos, la frecuencia general de hipoglucemias no difiere si consideramos pacientes tratados con insulina aspart comparados con los tratados con insulina humana. Las reacciones adversas a medicamentos notificadas en ensayos clínicos, que se consideran relacionadas con insulina aspart se enumeran a continuación según su frecuencia. En cuanto a la frecuencia se pueden definir como: Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) y Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). Los casos espontáneos aislados se presentan definidos como muy raros ( $< 1/10.000$ ), incluyendo informes aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuentes: Urticaria, rash, erupciones. Muy raras: Reacciones anafilácticas. Síntomas de hipersensibilidad generalizada que pueden incluir rash cutáneo, escozor, sudor, trastornos gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad en la respiración, palpitaciones e hipotensión. Las reacciones de hipersensibilidad generalizada son potencialmente mortales. **Trastornos del sistema nervioso:** Raras: Neuropatía periférica. La rápida mejoría del control de la glucosa en sangre puede estar asociada con la "neuropatía dolorosa aguda", que es normalmente reversible. **Trastornos oculares:** Poco frecuentes: Trastornos de la refracción. Anomalías de la refracción que pueden ocurrir al iniciar la terapia insulínica. Estos síntomas son generalmente de naturaleza transitoria. Poco frecuentes: Retinopatía diabética. Un control glucémico adecuado y prolongado disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, al intensificar la terapia insulínica, la repentina mejoría del control glucémico puede asociarse con un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: Lipodistrofia. La lipodistrofia puede ocurrir en la zona de inyección como consecuencia del fallo al no rotar la zona de inyección dentro del área de inyección. Poco

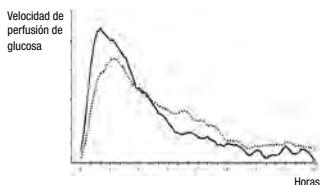


frecuentes: Hipersensibilidad local. Las reacciones de hipersensibilidad local (enrojecimiento, inflamación y escozor en el lugar de la inyección) pueden ocurrir durante el tratamiento con insulina. Estas reacciones son generalmente de carácter transitorio y normalmente desaparecen al continuar el tratamiento.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: Edema. Puede producirse edema al iniciar la terapia con insulina. Estos síntomas son normalmente transitorios. El edema y el aumento de peso pueden ocurrir cuando NovoMix® 30 se utiliza en combinación con antidiabéticos orales (OAD). **4.9 Sobredosis:** En el caso de la insulina no es posible definir la sobredosis de forma específica. Sin embargo, se puede desarrollar una hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis superior a sus requerimientos: Los episodios hipoglucémicos leves pueden tratarse con administración oral de glucosa o productos con alto contenido en azúcar. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre productos que contengan azúcar. Los episodios hipoglucémicos graves con pérdida de conocimiento se pueden tratar con glucagon (0,5-1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada o bien con glucosa intravenosa administrada por un profesional sanitario. Además debe administrarse glucosa intravenosa si el paciente no responde al glucagon en 10-15 minutos. Se recomienda la administración oral de hidratos de carbono al paciente una vez recuperada la consciencia, para evitar una recaída.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Insulinas y análogos para inyección, insulinas de acción intermedia combinada con insulina de acción rápida. Código ATC: A10AD05. NovoMix® 30 es una suspensión de insulina aspart bifásica (análogo de insulina humana de acción rápida) e insulina aspart cristalizada con protamina (análogo de insulina humana de acción intermedia). El efecto hipoglucemiante de la insulina se produce cuando se une a los receptores de insulina en células musculares y adiposas facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo simultáneamente la producción hepática de glucosa. NovoMix® 30 es una insulina bifásica que contiene un 30% de insulina aspart soluble. Tiene un rápido inicio de la acción por lo que puede administrarse más próxima a una comida (0 - 10 minutos antes o después de comenzar la comida) que la insulina humana soluble. La fase cristalina (70%) consta de insulina aspart cristalizada con protamina, cuyo perfil de actividad es similar al de la insulina humana NPH (Figura 1). Cuando NovoMix® 30 se inyecta por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10-20 minutos de la inyección. El efecto máximo se presenta entre 1 y 4 horas después de la inyección. La duración máxima de la acción es de 24 horas.

**Figura 1: Perfil de actividad de NovoMix® 30 (—) e insulina humana bifásica 30 (---) en sujetos sanos.**



En un ensayo clínico realizado durante tres meses en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, NovoMix® 30 mostró el mismo control de la hemoglobina glicosilada al compararse con el tratamiento con insulina humana bifásica 30. Insulina aspart es equipotente a la insulina humana en base molar.



En un estudio clínico, 341 pacientes con diabetes tipo 2 fueron randomizados para ser tratados bien solamente con NovoMix® 30 o en combinación con metformina, o bien con metformina junto con una sulfonilurea. La variable primaria de eficacia – HbA1c después de 16 semanas de tratamiento – no difiere entre pacientes al comparar NovoMix® 30 en combinación con metformina y pacientes con metformina más sulfonilurea. En este ensayo, el 57% de los pacientes tuvieron una HbA1c en la basal por encima del 9%; en estos pacientes el tratamiento con NovoMix® 30 en combinación con metformina dio lugar a un valor de HbA1c significativamente inferior que con metformina en combinación con sulfonilurea. En un estudio clínico, fueron randomizados pacientes con diabetes tipo 2, insuficientemente controlados con agentes hipoglucemiantes orales, para ser tratados con dos dosis diarias de NovoMix® 30 (117 pacientes) o una dosis al día de insulina glargina (116 pacientes). Después de 28 semanas de tratamiento siguiendo la guía de dosificación indicada en la sección 4.2, la reducción media en HbA1c fue del 2,8% con NovoMix® 30 (media en la basal = 9,7%). Con NovoMix® 30, el 66% y el 42% de los pacientes tratados alcanzaron niveles HbA1c por debajo del 7% y 6,5% respectivamente, y la FPG media se redujo en 7 mmol/l (desde 14,0 mmol/l en la basal a 7,1 mmol/l).

**5.2 Propiedades farmacocinéticas:** En la insulina aspart la sustitución del aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28, reduce la tendencia a formar hexámeros en la fracción soluble de NovoMix® 30, cuando se comparó con la insulina humana soluble. La insulina aspart de la fase soluble de NovoMix® 30 comprende un 30% de la insulina total; ésta se absorbe más rápidamente de la capa subcutánea que el componente de insulina soluble de la insulina humana bifásica. El restante 70% se presenta en forma cristalina como insulina aspart cristalizada con protamina; ésta tiene un perfil de absorción prolongada similar al de la insulina humana NPH. La concentración máxima de insulina en suero es un 50% más alta, en promedio, con NovoMix® 30 que con la insulina humana bifásica 30. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es, en promedio, la mitad del de la insulina humana bifásica 30. En sujetos sanos se alcanzó una concentración media máxima en suero de  $140 \pm 32$  pmol/l aproximadamente 60 minutos después de una dosis subcutánea de 0,20 U/kg de peso corporal. La semivida ( $t_{1/2}$ ) de NovoMix® 30, reflejando la velocidad de absorción de la fracción ligada a la protamina, fue de aproximadamente 8-9 horas. El retorno a los niveles basales de insulina en suero se observó a las 15-18 horas después de la inyección subcutánea. En los pacientes con diabetes tipo 2 la concentración máxima se alcanzó aproximadamente a los 95 minutos después de la inyección, y se midieron concentraciones superiores a cero durante no menos de 14 horas siguientes a la inyección. Las propiedades farmacocinéticas de NovoMix® 30 no se han investigado en personas mayores, niños o pacientes con insuficiencia renal o hepática.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos con insulina aspart no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. En ensayos *in vitro*, incluyendo los estudios de enlace a la insulina y a los puntos receptores de IGF 1, así como los efectos sobre el crecimiento celular, el comportamiento de la insulina aspart mostró ser similar al de la insulina humana. Los estudios mostraron también que la



disociación de la insulina aspart del enlace a los receptores de insulina es equivalente a la de la insulina humana. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1 Lista de excipientes:** Glicerol. Fenol. Metacresol. Zinc (como cloruro). Cloruro sódico. Fosfato disódico dihidrato. Sulfato de protamina. Hidróxido sódico (para ajuste de pH). Ácido clorhídrico (para ajuste de pH). Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez:** 2 años. El producto en uso tiene un período de validez de cuatro semanas (no conservar a temperatura superior a 30°C). **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (2°C - 8°C) alejado del congelador. No congelar. NovoMix® 30 FlexPen® en uso o que se lleve como repuesto: se puede mantener a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) hasta 4 semanas, pero lo que sobre se debe desechar. No refrigerar. No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener puesto el capuchón de la pluma en NovoMix® 30 FlexPen® cuando no se está usando, con el fin de preservar la insulina de la luz. Después de retirar NovoMix® 30 de la nevera, se recomienda dejarlo que alcance la temperatura ambiente antes de resuspender la insulina, según las instrucciones para el primer uso. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Cartucho de vidrio (Tipo 1) que está cerrado en un extremo con un émbolo de goma sin látex (bromobutilo) y en el otro extremo por un cierre de goma sin látex (bromobutilo/poliisopreno), en una pluma precargada desechable multidosis y un dispositivo de inyección (de plástico). El cartucho contiene una bolita de vidrio para facilitar la resuspensión. Cada pluma precargada contiene 3 ml de suspensión. Envases con 5 ó 10 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Las agujas NovoFine S están diseñadas para utilización con la pluma precargada. Deben seguirse las instrucciones detalladas que acompañan a NovoMix® 30 FlexPen® (al dorso). NovoMix® 30 FlexPen® debe ser utilizado por una sola persona. NovoMix® 30 FlexPen® no debe rellenarse. Se debe informar al paciente sobre la necesidad de resuspender la suspensión de NovoMix® 30 inmediatamente antes del uso. El líquido resuspendido debe tener un aspecto blanco y uniformemente lechoso. NovoMix® 30 que se haya congelado, no debe utilizarse. Se debe informar al paciente que debe desechar la aguja después de cada inyección. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/00/142/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 1 de Agosto de 2000. Fecha de la última renovación: 1 de Agosto de 2005. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 08/2007. **Dispensación, Presentación y PVP:** NovoMix® 30 FlexPen® 100 U/ml. Suspensión inyectable en una pluma precargada, envase con 5 FlexPen® de 3 ml. PVP IVA 47,82 euros. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. TLD.



**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** NovoNorm® 0,5 mg, comprimidos. NovoNorm® 1 mg, comprimidos. NovoNorm® 2 mg, comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** NovoNorm® 0,5 mg. Cada comprimido contiene 0,5 mg de repaglinida. NovoNorm® 1 mg. Cada comprimido contiene 1 mg de repaglinida. NovoNorm® 2 mg. Cada comprimido contiene 2 mg de repaglinida. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos: NovoNorm® 0,5 mg. Los comprimidos de repaglinida son blancos, redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). NovoNorm® 1 mg. Los comprimidos de repaglinida son amarillos, redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). NovoNorm® 2 mg. Los comprimidos de repaglinida son de color melocotón, redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola. El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas. **4.2 Posología y forma de administración:** Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial:** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento:** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes:** Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. Solamente el 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastornos renales. Como los pacientes diabéticos con trastornos renales tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes. No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes con



insuficiencia hepática. (Ver sección 4.4). En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas.

**Pacientes que reciben otros hipoglucemiantes orales (OHAs):** Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia.

**4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de NovoNorm®. Diabetes tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulinodependiente: DMID), péptido C negativo. Cetoacidosis diabética, con o sin coma. Embarazo y lactancia (ver sección 4.6). Niños menores de 12 años. Trastornos graves de la función hepática. Uso concomitante de gemfibrozilo (ver sección 4.5).

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **General:** Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario, para distinguirlo del fallo primario, en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células β. El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos clínicos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbose. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o glitazonas. La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina. El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio). (ver secciones 4.8 y 5.1).

**Uso concomitante:** El uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar, ya que el perfil de seguridad de esta combinación no se ha establecido a dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida y 320 mg de trimetoprim (ver sección 4.5). Si es necesario el



uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. NovoNorm® se debe utilizar con precaución durante la administración concomitante con inductores de CYP2C8 (por ej. Rifampicina y la Hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*). Cuando hay un uso concomitante de rifampicina y repaglinida, se debe ajustar la dosis de repaglinida en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar el tratamiento con rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente (ver sección 4.5). Grupos específicos de pacientes: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes < 18 años o en pacientes > 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Los datos in vitro indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim u otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO),  $\beta$ bloqueantes no selectivos, inhibidores-(ECA) enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. La coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8.1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2,4 veces la  $C_{max}$  en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado (ver sección 4.3). La co-administración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida,  $C_{max}$  y  $t_{1/2}$  (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe





realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4). Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dió lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente). El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puedan tener un efecto similar. Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (área bajo la curva: AUC y  $C_{max}$ ) en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administró de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida). La coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y  $C_{max}$  en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de insulina en suero en 1,5 veces y la concentración máxima en 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Los agentes  $\beta$ -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los substratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida. La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pacientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: anticonceptivos orales, rifampicina, barbitúricos, carbamacepina, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **4.6 Embarazo y lactancia:** No hay estudios de repaglinida en mujeres



embarazadas o en periodo de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en la leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir.

**4.8 Reacciones adversas:** Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen como: raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Raras: Hipoglucemia. Al igual que ocurre con otros hipoglucemiantes, se han observado reacciones hipoglucémicas tras la administración de repaglinida. Estas reacciones suelen ser leves y se controlan fácilmente mediante la ingestión de hidratos de carbono. Si son graves, requiriendo asistencia por terceros, puede ser necesaria una infusión de glucosa. Como en cualquier terapia diabética, la aparición de tales reacciones depende de factores individuales como hábitos dietéticos, dosis, ejercicio físico y estrés (ver sección 4.4). Durante la comercialización se han notificado casos de hipoglucemia en pacientes tratados con repaglinida en combinación con metformina o glitazonas.

**Trastornos gastrointestinales:** Raras: Dolor abdominal y náuseas. Muy raras: Diarrea, vómitos y estreñimiento. Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difieren de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Raras: Alergia. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química. Pueden ocurrir muy raramente reacciones de hipersensibilidad generalizada o reacciones inmunológicas tales como vasculitis.

**Trastornos oculares:** Muy raras: Trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos.

**Trastornos cardíacos:** Raras: enfermedad cardiovascular. La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio epidemiológico, se ha informado de una incidencia superior del síndrome coronario agudo, en el grupo tratado con repaglinida. Sin embargo, la causalidad de la relación no se ha establecido (ver secciones 4.4 y 5.1).

**Trastornos**



**hepatobiliares:** Muy raras: Aumento de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha manifestado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha observado disfunción hepática grave. **4.9 Sobredosis:** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir un efecto hipoglucemiante exagerado con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono por vía oral). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, debentratarse con glucosa intravenosa. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: Derivado del ácido carbamoilmetilbenzóico. Código ATC: A 10B X02. Repaglinida es un nuevo secretagogo oral de acción corta. La repaglinida reduce inmediatamente el nivel de glucosa en sangre, estimulando la secreción de insulina del páncreas, un efecto que depende de la función de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. La repaglinida cierra los canales potásicos ATP-dependientes de la membrana de las células  $\beta$ , vía una proteína diana diferente de la de otros secretagogos. Esto despolariza las células  $\beta$ , produciendo una apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio estimula la secreción de insulina de las células  $\beta$ . En los pacientes con diabetes tipo 2, la respuesta insulínica a una comida apareció dentro de los 30 minutos después de tomar una dosis oral de repaglinida. Esto da lugar a un efecto hipoglucemiante durante toda la comida. El aumento del nivel de insulina no permaneció después de la comida. Los niveles plasmáticos de repaglinida disminuyeron rápidamente y se observaron bajas concentraciones plasmáticas del medicamento en pacientes con diabetes tipo 2 a las 4 horas siguientes a la administración. En pacientes con diabetes tipo 2 se demostró una reducción dosis-dependiente de la glucosa en sangre al recibir dosis de 0,5 a 4 mg de repaglinida. Los resultados procedentes de estudios clínicos han indicado que la dosificación óptima de repaglinida se consigue en relación con las comidas principales (dosificación preprandial). Las dosis se toman generalmente en los 15 minutos previos a la comida, pero puede variarse desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida. Un estudio epidemiológico sugirió un aumento del riesgo de síndrome coronario agudo en pacientes tratados con repaglinida cuando se comparó con pacientes tratados con sulfonilureas (ver secciones 4.4 y 4.8). **5.2 Propiedades farmacocinéticas:** Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática del medicamento. El pico plasmático se produce una hora después de la administración. Después de alcanzar el nivel máximo, la concentración plasmática disminuye rápidamente, eliminándose la repaglinida entre las 4-6 horas. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1 hora. La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por una biodisponibilidad absoluta media de un 63% (CV 11%), un bajo volumen



de distribución, 30 L (consecuente con la distribución en el fluido intracelular) y una rápida eliminación de la sangre. En los ensayos clínicos se ha detectado una elevada variabilidad interindividual (60%) en las concentraciones de repaglinida en plasma. La variabilidad intraindividual es de baja a moderada (35%) y como la repaglinida debe ajustarse con relación a la respuesta clínica, la eficacia no está afectada por la variabilidad interindividual. La exposición a repaglinida está aumentada en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada. El valor AUC (SD) tras una dosis única de 2 mg (4 mg en pacientes con insuficiencia hepática), fue 31,4 ng/ml x hr (28,3) en voluntarios sanos, 304,9 ng/ml x hr (228,0) en pacientes con insuficiencia hepática, y 117,9 ng/ml x hr (83,8) en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada. Después de un tratamiento de 5 días con repaglinida (2 mg x 3/día) en pacientes con trastorno grave de la función renal (aclaramiento de creatinina: 20-39 ml/min), los resultados mostraron un significativo aumento de la exposición (AUC) y de la vida media ( $t_{1/2}$ ), que se duplicaron en comparación con sujetos cuya función renal es normal. La repaglinida está altamente ligada a las proteínas plasmáticas de los seres humanos (superior a un 98%). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de repaglinida, cuando ésta se administró 0, 15 ó 30 minutos antes de una comida o en ayunas. La repaglinida se metaboliza casi totalmente y no se ha identificado ningún metabolito con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante. La repaglinida y sus metabolitos se excretan principalmente por medio de la bilis. Una pequeña fracción (inferior a un 8%) de la dosis administrada aparece en orina, primariamente como metabolitos. Menos de un 1% del medicamento precursor se recupera en heces.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS:**

**6.1 Lista de excipientes:** Celulosa microcristalina (E460). Difosfato de calcio, anhidro. Almidón de maíz. Amberlita (polacrilina potásica). Povidona (polividona). Glicerol 85%. Estearato de magnesio. Meglumina. Poloxamer. Óxido de hierro, amarillo (E172), (sólo en los comprimidos de 1 mg). Óxido de hierro, rojo (E172), (sólo en los comprimidos de 2 mg).

**6.2 Incompatibilidades:** No procede.

**6.3 Período de validez:** 5 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el envase original.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase:** El blister (aluminio/aluminio) contiene 30, 90, 120, 270 ó 360 comprimidos, respectivamente. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca.

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/98/076/005. EU/1/98/076/012. EU/1/98/076/019.

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 17 Agosto 1998. Fecha de la última renovación: 18 Agosto 2003.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2007.



**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.**

**1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO:** GlucaGen® Hypokit 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable en una jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Principio activo: glucagón (producido en células de *Saccharomyces Cerevisiae* mediante tecnología ADN recombinante). El glucagón biosintético es estructuralmente idéntico al glucagón humano. Glucagón 1 mg (1 UI) como hidrocloreto. Un vial contiene 1 mg de glucagón, que corresponde a 1 mg de glucagón/ml después de la reconstitución. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo y disolvente para solución inyectable en una jeringa precargada. Antes de la reconstitución el polvo debe ser blanco o casi blanco. El disolvente debe ser claro e incoloro y no debe tener partículas. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones:** Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de las reacciones hipoglucémicas graves, que pueden presentarse en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que reciben insulina. Indicaciones diagnósticas: Inhibición de la motilidad: a. Como inhibidor de la motilidad en exámenes del tracto gastrointestinal, por ejemplo, radiografía de doble contraste y endoscopia. b. Como inhibidor de la motilidad en tomografía computarizada (TC), rastreo por resonancia magnética nuclear (RMN) y angiografía de sustracción digital (ASD). **4.2 Posología y forma de administración:** Disolver el producto liofilizado con el disolvente que le acompaña, según se describe en el punto 6.6. **Hipoglucemia grave:** Dosis para pacientes adultos: Administrar 1 mg mediante inyección subcutánea o intramuscular. Post tratamiento: según se describe a continuación. Dosis para pacientes pediátricos: Administrar 1 mg (niños con más de 25 kg de peso o mayores de 6-8 años) ó 0,5 mg (niños con menos de 25 kg o menores de 6-8 años) mediante inyección subcutánea o intramuscular. Post tratamiento: según se describe a continuación. a. *Administración por personal médico:* Administrar por medio de inyección subcutánea o intramuscular. El paciente normalmente responderá en 10 minutos. Cuando el paciente haya respondido al tratamiento, administrar carbohidratos por vía oral para restaurar el glucógeno hepático y evitar la reincidencia de hipoglucemia. Si el paciente no responde en 10 minutos, se le debe administrar glucosa por vía intravenosa. b. *Administración al paciente por un familiar:* Inyectar GlucaGen® según se indica a continuación. Administrar mediante inyección subcutánea o intramuscular. El paciente normalmente responderá en los 10 minutos siguientes. Cuando el paciente haya respondido al tratamiento, administrar carbohidratos por vía oral para restaurar el glucógeno hepático y evitar la reincidencia de hipoglucemia. Se precisa asistencia médica para todos los pacientes con hipoglucemia grave. Indicaciones diagnósticas: Inhibición de la motilidad: GlucaGen® se debe administrar por personal médico. El comienzo de la acción después de una inyección intravenosa de 0,2-0,5 mg tiene lugar en un minuto y la duración del efecto está entre 5 y 20 minutos, dependiendo del órgano examinado. El inicio de la acción después de una inyección intramuscular de 1-2 mg tiene lugar después de 5-15 minutos y dura aproximadamente 10-40 minutos dependiendo del órgano. Después de finalizar el procedimiento diagnóstico se pueden administrar hidratos de carbono por vía oral, si esto es compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. a. El rango de dosis varía de 0,2 a 2 mg dependiendo de la técnica diagnóstica empleada y de la vía de administración. La dosis diagnóstica usual para la



relajación del estómago, bulbo duodenal, duodeno e intestino delgado es de 0,2-0,5 mg, administrados por vía intravenosa, o de 1 mg administrado por vía intramuscular; la dosis usual para relajar el colon es de 0,5-0,75 mg, por vía intravenosa, o de 1-2 mg por vía intramuscular. *b.* En el rastreo por TC, RMN y ASD se emplean dosis intravenosas de hasta 1 mg. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al glucagón o a la lactosa. Feocromocitoma. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Para prevenir la reaparición de una hipoglucemia, se deben administrar hidratos de carbono por vía oral para restaurar el glucógeno hepático, cuando el paciente haya respondido al tratamiento. El glucagón reacciona antagónicamente con la insulina y debe tenerse cuidado con respecto a la repetición de una hipoglucemia, cuando se utilice GlucaGen® en pacientes con insulinoma. También se debe observar a los pacientes con glucagonoma. También debe tenerse cuidado cuando se utilice GlucaGen® como auxiliar en endoscopia o radiología, en pacientes diabéticos o en pacientes de edad avanzada con enfermedad cardíaca conocida. Las personas que han recibido glucagón en relación con procedimientos diagnósticos pueden experimentar malestar, en particular si han estado en ayunas. En estas situaciones se ha informado de náuseas, hipoglucemia y cambios en la presión sanguínea. Después de finalizar el procedimiento diagnóstico se deben administrar al paciente hidratos de carbono por vía oral, cuando han estado en ayunas, siempre que esto sea compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. En caso de hipoglucemia grave, puede ser necesario administrar glucosa por vía intravenosa. No se debe administrar GlucaGen® mediante perfusión intravenosa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Insulina: Reacciona antagónicamente con el glucagón. Indometacina: El glucagón puede perder su capacidad de elevar la glucosa en sangre o paradójicamente, incluso puede producir hipoglucemia. Warfarina: El glucagón puede aumentar el efecto anticoagulante de warfarina. No se conocen interacciones entre GlucaGen® y otros medicamentos cuando se utiliza GlucaGen® para las indicaciones aprobadas. **4.6 Embarazo y lactancia:** El glucagón no atraviesa la barrera placentaria humana. Se ha informado del uso de glucagón en mujeres diabéticas embarazadas y no se conocen efectos dañinos con relación al desarrollo del embarazo y al estado de salud del feto y del neonato. El glucagón se elimina de la corriente sanguínea muy rápidamente (principalmente por el hígado) ( $T/2 = 3-6$  min.); de modo que la cantidad excretada en la leche de madres en periodo de lactancia después del tratamiento de reacciones hipoglucémicas graves, será extremadamente pequeña. Como el glucagón se degrada en el tracto digestivo y no se puede absorber en su forma intacta, no ejercerá ningún efecto metabólico en el niño. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. Después de los procedimientos diagnósticos se ha informado de hipoglucemia, aunque con poca frecuencia. De cualquier forma, se debe evitar conducir un coche hasta que el paciente haya tomado alguna comida con hidratos de carbono. **4.8 Reacciones adversas:** A continuación se presentan las frecuencias de las reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento de GlucaGen® durante los ensayos clínicos y/o seguimiento post-comercialización. Las reacciones adversas que no se han observado en los



ensayos clínicos, pero han sido informadas de forma espontánea se presentan como “muy raras”. Durante la comercialización, la información de reacciones adversas al medicamento es muy rara (<1/10.000). Sin embargo, la experiencia post-comercialización está sujeta a información y esta información debe ser interpretada como tal. El número estimado de episodios tratados es de 26,2 millones en un período de 13 años.

Indicaciones Terapéuticas:

Clasificación de órganos del sistema	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras $\leq 1/10.000$	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica/shoc k
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes $> 1/1000, \leq 1/100$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Reaparición de hipoglucemia <sup>1</sup> Coma hipoglucémico
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes $> 1/100$ y $< 1/10$ Poco frecuentes $> 1/1000, \leq 1/100$ Raras $> 1/10.000$ y $\leq 1/1000$	Náusea <sup>3</sup> Vómitos <sup>3</sup> Dolor abdominal <sup>3</sup>

Indicaciones Diagnósticas:

Clasificación de órganos del sistema	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras $\leq 1/10.000$	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacción anafiláctica/shoc k
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes $> 1/1000, \leq 1/100$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Hipoglucemia <sup>1</sup> Coma hipoglucémico
Trastornos cardíacos	Muy raras $\leq 1/10.000$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Bradicardia <sup>2</sup> Taquicardia <sup>2</sup>
Trastornos vasculares	Muy raras $\leq 1/10.000$ Muy raras $\leq 1/10.000$	Hipotensión <sup>2</sup> Hipertensión <sup>2</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes $> 1/100$ y $< 1/10$ Poco frecuentes $> 1/1000, \leq 1/100$ Raras $> 1/10.000$ y $\leq 1/1000$	Náusea <sup>3</sup> Vómitos <sup>3</sup> Dolor abdominal <sup>3</sup>



<sup>1</sup> Se ha informado de hipoglucemia o repetición de una hipoglucemia, algunas veces grave, cuando los pacientes han sido expuestos a glucagón. Después de un procedimiento diagnóstico puede ser más pronunciada en pacientes que han ayunado (ver sección 4.4. Advertencias y Precauciones de empleo).

<sup>2</sup> Los efectos adversos cardiovasculares solamente se han informado, cuando GlucaGen® se utilizó como auxiliar en procedimientos endoscópicos o radiográficos. <sup>3</sup> Pueden ocurrir dolor abdominal, náuseas y vómitos, especialmente con dosis superiores a 1 mg o con inyecciones rápidas (en menos de 1 minuto). Sin embargo, las náuseas y vómitos también pueden ocurrir 2-3 horas después de la inyección. Esto, también se ha visto cuando GlucaGen® se utiliza en relación con la hipoglucemia inducida por la insulina.

**4.9 Sobredosis:** No se han comunicado reacciones adversas debidas a sobredosis. Ver sección 4.8. En caso de sospecha de sobredosis (es decir, por encima de las dosis terapéuticas), el potasio sérico puede disminuir y debe controlarse y corregirse, si es preciso.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: H04 AA01. El glucagón es un agente hiperglucemiante que moviliza el glucógeno hepático que se libera en la sangre en forma de glucosa. El glucagón no será efectivo en aquellos pacientes cuyo glucógeno hepático esté agotado. Por esta razón, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayunas durante un periodo prolongado, o sufre insuficiencia adrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol. El glucagón, al contrario que la adrenalina, no tiene efecto sobre la fosforilasa muscular y, por tanto, no puede ayudar en la transferencia de carbohidratos desde los grandes almacenes de glucógeno que están presentes en la musculatura esquelética. El glucagón estimula la liberación de las catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagón puede ocasionar que el tumor libere grandes cantidades de catecolaminas, lo que ocasionará una reacción de hipertensión aguda. El glucagón inhibe el tono y la motilidad de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas:** El aclaramiento metabólico del glucagón en humanos es de 10 ml/kg/min, aproximadamente. Se degrada enzimáticamente en el plasma sanguíneo y en los órganos a los que se distribuye. El hígado y los riñones son las zonas principales de aclaramiento del glucagón, contribuyendo cada órgano con el 30% aproximadamente de la proporción de aclaramiento metabólico total. El glucagón tiene una vida media en sangre corta, de 3-6 minutos aproximadamente. El comienzo del efecto tiene lugar 1 minuto después de la inyección intravenosa. La duración de la acción es de 5-20 minutos, dependiendo de la dosis y del órgano examinado. El comienzo del efecto tras inyección intramuscular tiene lugar entre 5-15 minutos, con una duración de 10-40 minutos, dependiendo de la dosis y del órgano. Cuando se utiliza para el tratamiento de la hipoglucemia grave, generalmente se observa un efecto sobre la glucosa sanguínea a los 10 minutos.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:** No existen datos preclínicos importantes que proporcionen información útil al médico prescriptor.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato. Ácido clorhídrico para ajuste de pH. Hidróxido sódico para ajuste de pH. Agua estéril para inyección. La solución reconstituida contiene glucagón 1mg/ml y lactosa monohidrato 107 mg/ml.

**6.2 Incompatibilidades:** No hay ninguna incompatibilidad conocida con





GlucaGen®. **6.3 Período de validez:** Antes de la reconstitución, el período de validez del producto es 3 años. GlucaGen® reconstituido debe administrarse inmediatamente después de ser preparado. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** El envase sellado debe protegerse de la luz y almacenarse en nevera (+2°C y +8°C). GlucaGen® Hypokit se puede, dentro del período de validez, almacenar a temperatura ambiente (+25°C) durante 18 meses. Se debe evitar la congelación. Si en casos aislados, el producto reconstituido muestra cualquier signo de formación fibrilar (aspecto viscoso) o materia insoluble, debe desecharse. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Envase para GlucaGen®: Vial fabricado de vidrio tipo I, Ph. Eur., cerrado con un tapón de bromobutil y cubierto con una cápsula de aluminio. Envase para el disolvente: Jeringa precargada (vidrio tipo I), con un émbolo de goma (bromobutil) con una aguja. Los viales van equipados con un precinto de seguridad de plástico, que deben retirarse antes de su uso. **6.6 Instrucciones de uso/manipulación y precauciones especiales de eliminación:** Reconstitución: Inyectar el agua estéril para inyección (1,1 ml) en el vial que contiene el glucagón liofilizado. Agitar el vial suavemente hasta que el glucagón esté completamente disuelto y la solución sea clara. Extraer la solución en la jeringa. La solución reconstituida tiene un aspecto claro e incoloro y contiene 1 mg (1 UI) de glucagón por ml, para administración subcutánea, intramuscular o intravenosa. Todo el producto o material sobrante debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 59.327. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 31 de enero de 1994. Fecha de la última renovación de la autorización: 17 de agosto de 2006. Fecha de la renovación de la autorización: 15 Octubre 2001. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto de 2006. **PRESENTACIÓN Y PVP:** GlucaGen® Hypokit 1 mg Polvo y disolvente para solución inyectable en una jeringa precargada, 21,46 € (IVA). Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.



# El enfoque global de la diabetes

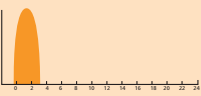

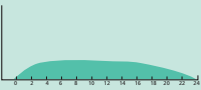

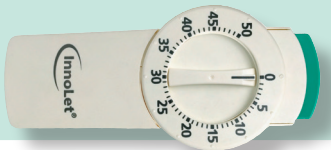
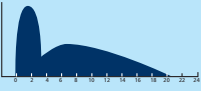

**VADE  
ME  
CUM**



# Enfoque global de la diabetes

**VADE  
MÉ  
CUM**

## Análogos de insulina

Tipo de Insulina	Acción	Curva de Acción esquemática	
<p><b>RÁPIDA</b> (insulina aspart)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comienzo 10-20 minutos</li> <li>Efecto máximo 1-3 horas</li> <li>Duración 3-5 horas</li> </ul>		<p>NovoRapid® FlexPen® (insulina aspart) CN: 741132.1</p> 
<p><b>BASAL</b> (insulina detemir)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duración 24 horas</li> </ul>		<p>Levemir® FlexPen® CN: 813576.9 (insulina detemir)</p>  <p>Levemir® InnoLet® CN: 656056.3 (insulina detemir)</p> 
<p><b>MEZCLA</b> (insulina aspart bifásica 30/70)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comienzo 10-20 minutos</li> <li>Efecto máximo 1-4 horas</li> <li>Duración 24 horas</li> </ul>		<p>NovoMix® 30 FlexPen® CN: 830695.4 (insulina aspart bifásica)</p> 

### Agujas

### Antidiabético oral

### Glucagón



**Novo Nordisk Pharma, S.A.**  
Via de los Poblados, 3  
Parque Empresarial Cristalia  
Edificio 6 - 3ª Planta  
28033 Madrid

Tel. +34 913 349 800  
Fax +34 913 349 820

[www.novonordisk.es](http://www.novonordisk.es)

