

Enfermedades endocrinas y metabólicas más frecuentes en Atención Primaria

Dr. Martín López de la Torre Casares

1. Generalidades.

El sistema endocrino es el mecanismo humoral de transmisión de información entre diferentes órganos y sistemas. Es el principal

1.1 Hormonas.

Clásicamente se han definido las hormonas como sustancias producidas por un órgano determinado (glándula) desde el que son liberadas a la sangre y de ahí a los tejidos para transmitir una señal, que es recibida a través de receptores en dichos tejidos. Estos últimos transmiten información activando mecanismos enzimáticos.

Actualmente se sabe que hay hormonas que pueden actuar localmente (VIP, IGF-1), sin tener que pasar previamente a sangre, regulando la función de tejidos vecinos (**función paracrina**) o incluso la función del mismo tejido donde se sintetiza (**función autocrina**). Existen por otro lado hormonas capaces de ser modificadas o activadas a nivel de la sangre (transformación de Angiotensina I en Angiotensina II) o incluso de los tejidos (la T4 o tiroxina se transforma en T3)

1.1.1.- Tipos de hormonas:

- **Poli péptidicas** como la Hormona del Crecimiento, la ACTH o la Insulina. Son hormonas de acción rápida que actúan sobre los tejidos a través de receptores de membrana.
- **Dipeptídicas** como la Tiroxina o **derivados de aminoácidos** como las catecolaminas o histamina
- **Hormonas esteroideas derivadas del colesterol** como las Hormonas Suprarrenales, las Gonadales o la Vit. D. Actúan a través de receptores intracelulares nucleares, induciendo la síntesis proteica.

1.1.2.- Síntesis, transporte y acción hormonal

Algunas hormonas se segregan como **hormonas activas** (cortisol) y otras necesitan sufrir una transformación en la glándula que las sintetiza como **prohormonas** (es el caso de la proinsulina que para segregarse en forma de insulina ha de deshacerse del péptido C que originariamente forma parte de su estructura)

Una vez liberadas por la glándula la mayoría de las hormonas son **transportadas** en plasma unidas a proteínas, siendo sólo la fracción libre la biológicamente activa. Los transportadores pueden ser proteínas inespecíficas como la albúmina o prealbúmina o específicas como la proteína transportadora de hormonas tiroideas o la proteína transportadora de hormonas sexuales. En circunstancias normales alteraciones en los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras no conducen a alteraciones en la actividad hormonal, pero pueden hacer aumentar en sangre los niveles de la hormona que transportan, llevando a rangos patológicos unos niveles hormonales que en realidad sean normales. Es el caso de la tiroxina total, que se encuentra elevada con niveles de tiroxina libre normales, sin que por ello exista hipertiroidismo, en situaciones de aumento de proteína transportadora (como la gestación).

1.2 Regulación endocrina.

El mecanismo más simple que regula la producción y secreción hormonal es **la retroalimentación o feed-back**, mecanismo por el que los niveles de una determinada hormona regulan la producción de la misma (generalmente disminuyéndola - feed-back negativo-, rara vez aumentándola -feed back positivo-). La retroalimentación puede ser directa o bien regulando otras hormonas que a su vez modulen la secreción de la hormona por la glándula endocrina.

El sistema endocrino se encuentra sometido a una regulación externa que para muchas de las hormonas le viene a través del Sistema Nervioso Central (**sistema neuroendocrino**), cuyo órgano intermediario es el hipotálamo. Sobre él actúan vías neuroendocrinas (dopaminérgicas, adrenérgicas, etc) y mediadores químicos (endorfinas). También tiene un papel regulador el Sistema Nervioso Autónomo (inervación simpática de suprarrenales, por ejemplo) y Sistema Nervioso Periférico (la succión del pezón durante la lactancia inhibe la liberación de dopamina hipotalámica, para que se segregue la prolactina).

Por último hay **moduladores bioquímicos hormonales**. Dos ejemplos: La síntesis de prostaglandinas modulan la acción de algunas hormonas. La síntesis de Angiotensina II mediante la enzima convertidora de Angiotensina permite la liberación de Aldosterona desde la suprarrenales.

2 La hipófisis

2.1 Anatomía y fisiología de la hipófisis.

La hipófisis es una glándula de secreción interna situada en la base del cráneo, y más concretamente en la

silla turca del esfenoides. Está unida por un tallo al tuber cinéreo, estructura encefálica en estrecha dependencia con el hipotálamo. La hipófisis está formada por:

- la **neurohipófisis** o hipófisis posterior productora de hormona antidiurética y oxitocina (prolongación del diencéfalo)

la **adenohipófisis** o hipófisis anterior productora de hormona de crecimiento, prolactina y una serie de hormonas reguladoras de otros órganos endocrinos (TSH, LH, FSH, ACTH). Deriva de células procedentes de la bolsa de Rathke faríngea. La adenohipófisis está a su vez regulada por el sistema nervioso central por medio de factores reguladores de origen hipotalámico, que le llegan a través del tallo hipofisario.

2.2 Patología de la hipófisis.

Las enfermedades hipofisarias son raras en atención primaria, siendo la hiperprolactinemia la más frecuente.

▪ Causas de patología hipofisaria:

- más frecuente es la **tumoral**: generalmente se trata de *adenomas* (en función de su tamaño mayor o menor a un centímetro se les llama micro o macroadenomas). Los adenomas pueden a su vez ser o no productores de hormonas, y en su caso dar lugar a cuadros de hiperestimulación hormonal. Hay *tumores de origen no adenomatoso*: En individuos más jóvenes los craneofaringiomas, aunque hay otros muchos como quistes, meningiomas, incluso metástasis de un tumor de otro órgano. Son excepcionales *los carcinomas primarios de la hipófisis*, que sólo se pueden catalogar como tales cuando producen metástasis a distancia.

- **Otras causas de patología hipofisaria**: Traumática (sección del tallo hipofisario), granulomatosa (sarcoidosis, TBC), isquémica (necrosis, silla turca vacía)

▪ Clínica:

- **Los síntomas de hiper o hipofunción endocrina**, que ocurre en los adenomas funcionantes, dependiendo de la hormona en exceso que producen, que iremos viendo a lo largo del texto

- **Síntomas compresivos** a nivel local cuando existen tumores son lo suficientemente grandes como para extenderse a tejidos vecinos (macroadenomas). Entre ellos destacamos:

- a) *Compresión o destrucción del quiasma óptico*, presentándose cuadrantanopsias o hemianopsias temporales uni o bilaterales, y más rara vez otros defectos campimétricos.

- b) *Lesión del tallo hipofisario*, que impide la transmisión de impulsos desde el hipotálamo, lo que lleva a la falta de secreción hormonal o hipopituitarismo (salvo el aumento de secreción de prolactina)

- c) *Hipertensión intracraneal*.

- d) *Extensión a seno cavernoso* (lesión de III, IV y V pares craneales) o *lóbulo frontal* (alteraciones del comportamiento)

- e) *Cefalea* por compresión-distensión de las estructuras durales vecinas.

- **Hipopituitarismo**: Cuando un tumor o cualquier otra lesión destructiva hipofisaria (isquemia, granuloma) destruye suficiente tejido hipofisario no se produce la suficiente secreción de una o más hormonas hipofisarias (hipogonadismo hipogonadotrofo, hipotiroidismo secundario, déficit de secreción de hormona del crecimiento, hipoprolactinemia, diabetes insípida). Cuando la lesión destruye el tallo o estructuras del tuber cinéreo, pero no el tejido hipofisario puede aparecer hiperprolactinemia con insuficiente secreción del resto de hormonas hipofisarias.

2.2.1 Hiperprolactinemia.

La patología del sistema hipotálamo hipofisario más frecuente en atención primaria es la hiperprolactinemia. La prolactina es la única hormona de la adenohipófisis sometida a un control negativo por parte de la hipófisis, de forma que la dopamina que le llega por el tallo frena su secreción. La hiperprolactinemia es más frecuente en mujeres. Provoca alteraciones en la función gonadal ya que directamente inhibe la producción de estrógenos y la maduración del folículo, y en el hipotálamo altera la secreción gonadotrófica, e inhibe la descarga ovulatoria de gonadotrofinas

Causas de hiperprolactinemia patológica (descartados el embarazo y lactancia).

- **Fármacos**. Son la **causa más frecuente**, que siempre hay que indagar

- Bloqueadores de receptores dopaminérgicos como fenotiacinas (clorpromacina), butiferas (haloperidol), metoclopramida, sulpiride.

- Antidepresivos tricíclicos como la imipramina y amitriptilina.

- Hipotensores como la reserpina, alfametildopa y verapamil.

- Estrógenos a altas dosis.
- Cimetidina, opiáceos, ciproterona.
- **Tumores productores de prolactina.** Los más frecuentes son los microadenomas secretores de prolactina, también llamados microprolactinomas (en mujeres el 90% lo son). En varones el 60% son macroprolactinomas porque crecen más antes de ser descubiertos, al no dar síntomas tan aparentes como en la mujer. Los adenomas son la causa orgánica más frecuente de hiperprolactinemia, sobre todo cuando los niveles de PRL suben de 100 ng/ml.
- **Otras causas de hiperprolactinemia**
 - Alteraciones destructivas del hipotálamo o tallo hipofisarios, sea tumorales (craneofaringioma, metástasis) o infiltrativas (sarcoidosis, TBC), radiactivas (irradiación craneal) o traumáticas.
 - Otras causas que disminuyan el tono dopaminérgico, como el estrés (hiperprolactinemia no mantenida), la estimulación del pezón o de la pared torácica.
 - Hipotiroidismo primario (con el consiguiente aumento de TRH, hormona hipotalámica que estimula la secreción de PRL, al igual que la de TSH hipofisaria).
 - Hiperprolactinemia asociada a otras enfermedades: insuficiencia renal, cirrosis etílica, ovarios poliquísticos.

Manifestaciones clínicas.

- **Amenorrea o irregularidades menstruales, generalmente oligomenorrea** (un 20-30% de las amenorreas secundarias son provocadas por hiperprolactinemia). Hay que sospecharla en los síndromes de amenorrea postpíldora (acontecidos al dejar de tomar anovulatorios), ya que la PRL puede ser estimulada por los estrógenos contenidos en estas píldoras en algunas mujeres.
- **Galactorrea** (secreción láctea por el pecho)
- **Manifestaciones propias la causa que lo ha originado.** Cuando se trate de un macroprolactinoma puede provocar alteraciones visuales por compresión del quiasma, hipopituitarismo por destrucción hipofisaria, etc. Cuando la causa sea un ovario poliquístico aparecerá un hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia androgénica)
- **Osteoporosis** cuando la hiperprolactinemia es muy prolongada, por el déficit estrogénico que produce la función ovárica alterada,
- **En varones** la hiperprolactinemia es menos frecuente y suele tratarse de macroadenomas. Los síntomas más usuales son: impotencia, oligospermia y disminución de la libido. Los síntomas compresivos locales en caso de tumor son más frecuentes, y la galactorrea es menos frecuente.

Diagnóstico :

- Hacer una correcta **anamnesis** que descarte causa farmacológica, entre otras.
- Determinación seriada de **prolactinemia** (patológico si más de 20 microgramos/ml). Niveles más elevados harán sospechar en una causa tumoral (sobre todo si mayores de 100 ng/ml).
- Determinación de la causa:
 - Diagnóstico por **imagen** del prolactinoma (RMN), cuando se sospecha causa tumoral
 - Determinación de hormonas tiroideas
 - Sistemático de sangre y orina que descarte insuficiencia renal, entre otras
 - Las pruebas que nos sugiera la anamnesis

Tratamiento.

- Etiológico, siempre que se pueda (suprimir el fármaco responsable)
- En los prolactinomas o en otras causas en que no sea practicable el tratamiento etiológico se usa la Bromocriptina (2,5 a 10 mg/día empezando por dosis bajas para evitar los efectos secundarios como hipotensión) u otros **Dopaminérgicos** (cabergolida, lisuride, etc). Controlan la producción hormonal en cualquier hiperprolactinemia, y son capaces de reducir el tamaño tumoral, cuando esta es la causa
- En los raros casos tumorales en que falla el tratamiento médico se planteará la **cirugía** hipofisaria.

2.2.2. Exceso de hormona de crecimiento. Acromegalia.

La acromegalia es una rara enfermedad debilitante producida por el exceso de hormona de crecimiento o hGH (del inglés human-Growth-Hormone) que da lugar a un crecimiento exagerado de huesos y partes blandas, y a la secreción aumentada de IGF I o somatomedina C (que es la hormona efectora de la acción de la GH).

Causas

- **Etiología hipofisaria primaria:** Adenomas hipofisarios, que es la causa en casi todos los casos.

- **Acromegalia inducida por GHRH** (<1% de casos). Clínicamente indistinguible de la anterior. Provoca hiperplasia de las células somatotrofas hipofisaria. La producción de GHRH puede ser hipotalámica o ectópica de GHRH. Esta última ocurre por rarísimos tumores carcinoides bronquiales o tumores pancreáticos.

Clínica.

- *Aumento de tamaño de partes acras* por aumento de grosor óseo y de partes blandas (aumento de manos y pies, rasgos faciales toscos, prognatismo, macroglosia, piel gruesa, grasienta e sudorosa, con hipertrichosis, cambios en la voz por alteraciones óseas del macizo facial, congestión sinusal,
- *Hipopituitarismo* (hipogonadismo, hipotiroidismo, etc) o alteraciones compresivas (visuales por ejemplo) cuando el tamaño del tumor es lo suficiente, lo cual es más frecuente que en el caso de la hiperprolactinemia.
- *Hiperprolactinemia*, sea por lesión del tallo hipofisario o por secreción conjunta de hGH y PRL por el tumor
- *Síntomas cardiovasculares*: Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, HTA
- *Síntomas de compresión neural*: Parestesias, síndrome del túnel carpiano
- *Apnea obstructiva del sueño*.
- *Otros*: Fatiga, , hipersomnolencia, debilidad, miopatía proximal, y osteoartritis.

Diagnóstico.

Se **sospecha** por la anamnesis y en la exploración física .

El diagnóstico de acromegalia se **excluye** si una muestra de hGH al azar es <0,4 ng/ml y la IGF-I es normal. Pero unas cifras elevadas de hGH y de IGF-I no bastan para diagnosticar acromegalia. Es necesario **confirmar** que los niveles de hGH no disminuyen de 1 ng/ml tras la administración de glucosa, asociado al aumento de los niveles del IGF I o somatomedina C. Aunque la hGH puede responder de forma anómala al estímulo de otras hormonas hipotalámicas (como la TRH y la GnRH), éstas pruebas no sirven para confirmar el diagnóstico de forma general.

Tras confirmar la sospecha clínica, se efectúa un **estudio radiológico**. Tanto las radiografías convencionales como las tomografías de silla turca son patológicas en el 90% de los pacientes, ya que los tumores suelen ser grandes. La tomografía axial y la resonancia magnética aportan una mayor definición del tamaño tumoral, por lo que son imprescindibles a la hora de plantear el tratamiento.

Tratamiento.

El tratamiento de la causa consiste generalmente en la resección tumoral mediante **cirugía** transesfenoidal de la hipófisis, aunque si el tumor es grande se hace necesaria la vía transfrontal. El fin es conseguir normalizar la secreción de hGH sin perjudicar la de otras hormonas hipofisarias. Se pueden controlar aproximadamente el 80% de microadenomas, pero menos del 50% de los macroadenomas.

El tratamiento **médico** con análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreotride o el lanreotide, se están usando preoperatoriamente para mejorar al paciente antes de intervenirle, por la conocida acción inhibitoria de la secreción de hGH que tiene la somatostatina. Aunque podrían controlar a algunos pacientes, rara vez evitan la cirugía, ya que no son tan eficaces como los dopaminérgicos en los prolactinomas y son muy caros. Los dopaminérgicos (bromocriptina) ocupan hoy un lugar secundario.

La **radioterapia** es un tratamiento coadyuvante a la cirugía, aunque aisladamente tiene un efecto lento y no suele controlar el problema. Recientemente se está usando en algunos centros la radiocirugía esterotáxica, mediante la cual se puede controlar tumoraciones de un tamaño limitado mediante una radiación concentrada en la región tumoral.

2.2.3. Deficiencia de hormona del crecimiento (hGH)

El déficit de hGH en el niño impide un normal crecimiento, diagnosticándose en estas edades por niveles bajos de hGH (<7 ng/ml) cuando se estimula su secreción (con clonidina, arginina, ejercicio o propranolol). En el paciente adulto el déficit de hGH cursa con dislipemia y aumento del riesgo cardiovascular y muerte prematura cardiovascular, deficiente mineralización ósea, aumento de la masa grasa corporal, y un empeoramiento de la puntuación en los test de calidad de vida relacionados con la salud. Todos estos parámetros mejoran cuando se trata al paciente con hGH biosintética, que está indicada en la infancia siempre que se demuestre su deficiencia, y en el adulto siempre que muestre niveles menores de 3 ng/ml tras hipoglucemia inducida con insulina e IGF-1 baja, asociada al déficit de alguna otra hormona hipofisaria

3. Enfermedades del tiroides.

3.1. Anatomía y Fisiología

La glándula tiroidea con su característica forma de mariposa se sitúa en la parte anterior del cuello entre la laringe y la tráquea. Embriológicamente procede del suelo de la faringe. Histológicamente está formada por células foliculares productoras de hormonas tiroideas y parafoliculares o células C productoras de calcitonina. Son importantes sus relaciones, fundamentalmente desde el punto de vista quirúrgico, con la tráquea, los nervios laringeos recurrentes y las glándulas paratiroides, situadas en la cara posterior de los lóbulos tiroideos.

El yodo de la dieta es absorbido en el intestino delgado y captado activamente por el tiroides. Las necesidades diarias del adulto son de 100 a 200 microgramos/día y las del niño aproximadamente 50 microgramos/día. Dichas necesidades son cubiertas con la dieta, excepto en regiones del planeta con déficit importante. El yodo alimentario procede de plantas y animales marinos, y aguas minerales ricas en yodo. Cuando el aporte poblacional es insuficiente se administra en forma de sal de mesa yodada.

El yodo captado por las células foliculares primero es organificado mediante peroxidasa y posteriormente se une al aminoácido tirosina de la proteína tiroglobulina (en forma de monoyodotirosina y diyodotirosina), almacenándose en el coloide folicular (espacio del foliculo rodeado de las células foliculares).

La célula tiroidea excreta fundamentalmente tiroxina (**T4 o tetrayodotironina**), La T4 se transforma en los tejidos en triyodotironina (**T3**), que es en realidad la hormona activa, y en T3 inversa (rT3) inactiva, un producto de desecho. La T3 es biológicamente más activa a nivel del tejido que la T4 y de acción más rápida, pero sus niveles sanguíneos no siempre reflejan la acción a nivel tisular.

Las hormonas tiroideas son transportadas unidas a proteínas, fundamentalmente una proteína transportadora específica (**TBG**), además de por la albúmina. Las hormonas unidas a proteínas transportadoras son biológicamente inactivas. Por ello es mejor valorar los niveles de "**hormonas libres**" (por ej, T4 libre o T3 libre, también llamadas FT4 o FT3), o los de "**hormonas no unida a proteínas**", que es la que estará a disposición de los tejidos para actuar. La producción de hormonas tiroideas está regulada por:

- La **disponibilidad de yodo**. Una dieta pobre en yodo supone un déficit en la producción hormonal. Paradójicamente el aporte masivo de yodo produce un bloqueo de la organificación del mismo y un déficit hormonal transitorio (efecto Wolff-Chaikoff)

- **Por el sistema hipotálamo-hipofisario**, mediante un feed-back negativo.

Las hormonas tiroideas afectan a muchas de las funciones orgánicas, en algunas de ellas son imprescindibles como en el crecimiento y el desarrollo neurológico en la edad fetal. Actúan directamente receptores en el núcleo celular estimulando la producción enzimática y activando el metabolismo energético del organismo

3.2 Pruebas diagnósticas.

Antes de empezar a comentar la patología tiroidea hay que tener presente dos cuestiones de interés: que **toda la patología tiroidea es más frecuente en la mujer**; y que dicha patología en su conjunto es la **más prevalente** en endocrinología, incluso por delante de la Diabetes mellitus.

3.2.1 Exploración funcional.

Tanto **las hormonas tiroideas** T4 y T3 como la **hormona estimulante del tiroides** (TSH) pueden ser determinadas fácilmente en sangre. En cuanto a las hormonas tiroideas, tiene más interés la detección de la fracción de hormona biológicamente activa, no ligada a proteínas transportadoras, concretamente T4 libre. No tiene trascendencia clínica la detección de rT3. Hay autores que recomiendan la determinación inicial exclusiva de TSH. Gracias al conocimiento del feed-back negativo que las hormonas tiroideas ejercen sobre la TSH, la elevación de ésta nos orienta en la gran mayoría de casos a un hipotiroidismo primario (de origen tiroideo) y su descenso a un hipertiroidismo primario. Comprobada la alteración de TSH se puede afinar el diagnóstico mediante la determinación conjunta de TSH y T4 libre o FT4. (Esquema). Con este esquema sólo quedarían sin diagnosticar los raros casos con TSH normal y FT4 alterada, que de sospecharse por la anamnesis, obligaría desde el principio a determinar ambas hormonas.

El **síndrome del enfermo no tiroideo o del eutiroides enfermo** hace referencia a la situación en la que existe una alteración analítica de las hormonas tiroideas sin que ello refleje una enfermedad tiroidea. Suele ocurrir en individuos con enfermedades graves (en UVI), muy desnutridos o cuando se administran fármacos que afectan la transformación de T4 a T3 (Betabloqueantes adrenérgicos, contrastes yodados, propiltiouracilo, corticoides).

La **regulación del eje** hipotálamo-hipofisario-tiroideo puede estudiarse mediante test de estímulo (estímulo con TRH; y la estimulación tiroidea con TSH y T3), actualmente en desuso.

La determinación plasmática de **tiroglobulina** sólo tiene interés en el seguimiento del cáncer de tiroides previamente tratado con cirugía o radioyodo (I-131), como un marcador tumoral. Su aparición implica una recidiva o la existencia de metástasis, ya que las células tiroideas son las únicas productoras de tiroglobulinas, y en estos enfermos se han destruido con la cirugía y/o radioyodo. En un individuo que conserva intacto su tiroides presenta niveles elevados de tiroglobulina, y su determinación no tiene en él interés diagnóstico.

3.2.2 Pruebas inmunológicas.

El estudio inmunológico del tiroides es útil para demostrar la etiología autoinmune de la patología tiroidea más frecuente, que es la tiroiditis linfocitaria crónica o tiroiditis de Hashimoto, así como otras patologías autoinmunes tiroideas como la enfermedad de Basedow.

Los anticuerpos antimicrosomales (o antiperoxidasa o TPO) y los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en la **Tiroiditis de Hashimoto**, siendo los títulos altos de TPO de especial valor diagnóstico. Aunque estos anticuerpos también pueden estar elevados en la Enfermedad de Graves y en algunas otras patologías autoinmunes, lo están a más bajos títulos y no cursan con el hipotiroidismo característico de la tiroiditis de Hashimoto.

En la **Enfermedad de Basedow** son característicos **los anticuerpos tireoestimulantes (TSI)**, que acompañan al hipertiroidismo de dicha enfermedad.

3.2.3 Estudio morfológico.

La ecografía es la técnica más adecuada para conocer la morfología del tiroides y sus lesiones nodulares. Detecta lesiones incluso menores de 5 mm y permite distinguir las sólidas de las quísticas.

La **gammagrafía tiroidea**, generalmente realizada con tecnecio (99mTc), permite conocer si en el tiroides hay áreas hiper o hipocaptantes con respecto al resto del tejido glandular. No es muy útil en el estudio de nódulos ya que no detecta nódulos pequeños, y no distingue benignidad de malignidad. Es más útil en el hipertiroidismo para distinguir la enfermedad de Graves-Basedow (aumento difuso de captación) de las tiroiditis subagudas o de las tirotoxicosis facticias por ingesta de derivados hormonales (falta de captación). Usando como trazador el I-131, tiene gran utilidad para el rastreo de metástasis de tumores tiroideos funcionantes (captantes de yodo) como ocurre en las metástasis de los carcinomas folicular y papilar, por cuanto la captación de este material es específico del tejido tiroideo normal o patológico.

Tanto **la tomografía computerizada como la resonancia magnética** tienen escasa utilidad en el estudio del tiroides, salvo en algunos bocios grandes o tumores invasivos donde es necesario conocer su extensión y alteraciones de vecindad

3.2.4 Diagnóstico citológico.

La citología tras punción y aspiración con aguja fina (**PAAF**) es muy útil en el estudio de nódulos quísticos o sólidos. Tiene una alta sensibilidad (65-98%) y especificidad (72-100%), con un valor predictivo de la prueba positiva o sospechosa del 50% (superior al 80% en el carcinoma papilar). El resultado puede ser maligno (5%), benigno (60%), sospechoso (25%) o no valorable (10%).

3.3 Bocio.

3.3.1. Tipos:

El **bocio** es el aumento de tamaño de la glándula tiroides, ocurrido generalmente por hiperplasia folicular, en la que ha de jugar un papel el estímulo de la TSH. Puede tratarse de un **bocio simple eutiroideo** (cuando un aumento difuso del tiroides cursa con función tiroidea normal), un **bocio multinodular no tóxico** (cuando el aumento del tiroides es producido por nódulos), o bien puede aparecer en el contexto de un **hipotiroidismo** (generalmente por tiroiditis de Hashimoto) o un **hipertiroidismo** (generalmente por Enfermedad de Basedow, más rara vez por un bocio multinodular tóxico). Las **tiroiditis subagudas**, que son más raras, también pueden cursar con bocio.

El **bocio simple** puede ser **esporádico o endémico**. Se habla de **bocio endémico** cuando aparece un bocio grado I ó mayor en más del 10% de la población general o más del 5% de la población escolar (6-14 años). El principal problema del bocio endémico es su relación con el cretinismo endémico (que es un déficit neurológico consecuencia del hipotiroidismo congénito). A mayor prevalencia de bocio endémico en escolares (más del 30%) mayor prevalencia de cretinismo (mayor del 1% de los neonatos).

3.3.2. Clasificación clínica del bocio según la OMS (1994)

Grado 0: Tiroides no palpable ni visible. No bocio

Grado I: Palpable pero no visible con cuello en posición normal.

Grado II: Tiroides visible con cuello en posición normal.

3.3.3. Causas de bocio:

- **Alteraciones del metabolismo del yodo por:**
 - Déficit en el aporte de yodo (bocio endémico)
 - Exceso de aporte de yodo
 - Aumento de aclaramiento renal de yodo (pubertad, embarazo, lactancia y menopausia).
- **Bociógenos:**
 - Interfieren en la captación y organificación del yodo, o en la producción hormonal (alimentos basados en la mandioca, la berza y fármacos como el litio o los tiocianatos)
- **Defectos congénitos de la síntesis hormonal tiroidea.**
- **Fenómenos autoinmunes:**
 - Con hipertiroidismo (generalmente por Enfermedad de Basedow)
 - Con hipotiroidismo (generalmente por Tiroiditis de Hashimoto)

3.3.4. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento.

El bocio simple es asintomático, a menos que sea muy grande y comprima órganos vecinos lo cual es excepcional a menos que forme nódulos en lo que se llama bocio multinodular. La compresión de órganos vecinos puede manifestarse con desviación y compresión traqueal (visible en Rx tórax), ronquera (compresión de nervio laríngeo recurrente), ingurgitación venosa yugular que aumenta al levantar los brazos (S. Pemberton), disfagia,...

Se **diagnostica** por la exploración, si bien puede confirmarse con la ecografía que demuestra la existencia o no de nódulos. Puede ser necesarias otras pruebas para determinar la extensión intratorácica del bocio (TAC). Tanto el bocio simple como el multinodular suelen carecer de alteraciones en la función hormonal tiroidea. Excepcionalmente evolucionan a hipotiroidismo. La aparición de nódulos hiperfuncionantes autónomos o calientes conducen a hipertiroidismo.

El bocio simple no necesita generalmente **tratamiento**, aunque se puede administrar levotiroxina para frenar la TSH en un intento de evitar la evolución a la multinodularidad.

3.4 Hipotiroidismo.

Clínica producida por hipofunción tiroidea.

3.4.1 Causas:

- **Hipotiroidismo primario sin bocio:**
 - *Tiroiditis autoinmune* (atrofia tiroidea idiopática). Es la causa más frecuente.
 - *Yatrógeno* (radioyodo, cirugía tiroidea).
 - *Disgenesia tiroidea* (alteración en la formación embrionaria del tiroides).
- **Hipotiroidismo primario bocioso:**
 - *Tiroiditis autoinmune*: T. de Hashimoto (es la causa más frecuente de hipotiroidismo bocioso) y *Tiroiditis Subaguda*.
 - *Bocio endémico hipotiroideo*.
 - *Dishormonogénesis tiroidea* (alteración en algún paso enzimático de la síntesis tiroidea).
 - *Infiltración del tiroides* por linfomas, tumores, amiloidosis, etc.
- **Hipotiroidismo primario por fármacos:**
 - Tiocarbamidas (carbimazol)
 - Yodo.
 - Carbonato de litio, perclorato.
 - Sulfamidas, sulfonilureas, fenilbutazona.
 - Sales de oro.
- **Hipotiroidismo trofoprivo (por falta de TSH, por lo que cursa sin bocio):**
 - **Secundario (hipofisario):** Asociado a otros déficit hormonales hipofisarios (Panhipopituitarismo) o Déficit aislado de TSH. Puede ser secundario a lesión isquémica hipofisaria o tumoral, postcirugía o post-radioterapia.
 - **Terciario (hipotalámico):** Tumoral, inflamatoria o funcional (uso de glucocorticoides, suspensión del tratamiento con tiroxina).
- **Inhibición de la conversión periférica de T4 a T3:** Por uso de amiodarona, propranolol, glucocorticoides, propiltiouracilo.
- **Resistencia tisular periférica o Síndrome de Refetoff (poco frecuente):** Se trata de una alteración de los receptores de las hormonas tiroideas. Puede ser una deficiencia tisular generalizada dando clínica hipotiroidea típica pero con T4 libre aumentada; o bien puede afectar sólo a algunos órganos o incluso

afectar sólo a la hipófisis, dando lugar en este caso a un hipertiroidismo (la hipófisis no detecta la T4 libre circulante y produce exceso de TSH con el consiguiente aumento de hormonas tiroideas y bocio).

3.4.2 Sintomatología:

A pesar de producir múltiples síntomas y signos, estos suelen ser poco específicos y por lo tanto el hipotiroidismo es un cuadro infradiagnosticado o diagnosticado de forma tardía.

Hipotiroidismo del adulto.

- **Síntomas:**

- Cansancio y debilidad (el síntoma más frecuente), entrecimiento intelectual (bradipsiquia), pérdida de memoria, depresión.
- Estreñimiento.
- Ronquera.
- Intolerancia al frío.
- Ligero aumento de peso (un aumento importante de peso o la obesidad mórbida no son propios de hipotiroidismo).
- Artralgias, parestesias, calambres musculares.
- Alteraciones menstruales.

- **Signos:**

- Piel seca, engrosada, pálida, caída del cabello (son los más frecuentes)
- Bradicardia, HTA.
- Disminución de reflejos osteotendinosos.
- Derrame pleural, pericárdico o ascitis.
- Atrapamientos de nervios periféricos: Sd. Del Tunel Carpiano.

- **Alteraciones analíticas:**

- Hipercolesterolemia.
- Anemia que puede ser normocítica, microcítica o macrocítica (ésta en relación con procesos autoinmunes)

Hipotiroidismo del anciano.

Suele cursar con deterioro mental progresivo por lo que es importante el estudio tiroideo en el diagnóstico diferencial de las demencias.

Hipotiroidismo en el niño.

La detección precoz es obligada en nuestro país, mediante la determinación de TSH en los primeros días de vida. Es imprescindible un tratamiento precoz en las primeras semanas o meses de vida para evitar un déficit neurológico permanente.

El hipotiroidismo neonatal puede ser asintomático inicialmente o padecer síntomas de letargia, ictericia persistente, macroglosia, fontanelas amplias, produciéndose posteriormente deterioro grave en el desarrollo psicomotor (cretinismo) y oseo.

Cuando aparece después de los 2 años no suele producir retraso psicomotor severo, pero sí altera el crecimiento y el desarrollo sexual.

Coma mixedematoso.

El hipotiroidismo no tratado puede evolucionar a una urgencia caracterizada por hipotermia, bradicardia, hipoventilación, coma y muerte. Suelen desencadenar esta situación enfermedades intercurrentes, cirugía, ingesta de sedantes o el frío en pacientes no diagnosticados previamente. El tratamiento se basa en la reposición hidroelectrolítica, calentamiento, soporte ventilatorio y reposición de hormonas tiroideas y glucocorticoides. En todo hipotiroidismo, y en concreto en el coma hipotiroideo puede existir una respuesta suprarrenal alterada, que agrave la situación. La primera medida terapéutica es la administración de glucocorticoides, antes que levotiroxina, manteniendo ambas medicaciones hasta haber descartado la existencia de una insuficiencia suprarrenal que precise corticoides.

3.4.3 Diagnóstico y tratamiento:

Ante la sospecha clínica, el diagnóstico de laboratorio se basa en la determinación de **TSH** elevada. Los niveles descendidos de **T4 libre** confirman el diagnóstico. Si esta última es normal el cuadro se llama **hipotiroidismo subclínico**

Sólo en caso de **T4 libre baja con TSH baja o normal**, habrá que hacer el posible diagnóstico de hipotiroidismo hipofisario o hipotalámico (muy raros).

La determinación de **autoanticuerpos antitiroideos**, en concreto los TPO, confirma el origen autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto o linfocitaria crónica).

No es necesario realizar gammagrafía, que tendría una captación pobre del trazador.

El tratamiento se realiza con sustitución hormonal, concretamente con levotiroxina (2 mcg/Kg/día), que será indefinida en las tiroiditis crónicas de Hashimoto, y transitoria (en tanto dure el hipotiroidismo) en las Tiroiditis subagudas que lo precisen.

3.5 Hipertiroidismo:

Cuadro clínico producido por exceso de hormonas tiroideas.

3.6.1 Causas:

- **Hipertiroidismo primario.**

- *Enfermedad de Graves Basedow* (85% de los hipertiroidismos).
- *Bocio nodular tóxico* (adenoma tiroideo tóxico o S. de Plummer si el nódulo es aislado; bocio multinodular tóxico si hay varios nódulos autónomos)
- *Tiroiditis subagudas*: De Quervain, Tiroiditis postparto, Tiroiditis indolora (exceso de eliminación de tiroxina por destrucción glandular. Produce hipertiroidismo transitorio).
- *Otros*
- *Carcinoma tiroideo diferenciado* (folicular)
- *Síndrome de Job Basedow* (hipertiroidismo en pacientes con bocio endémico tratados con yodo. Posiblemente se trata de una enfermedad de Graves encubierta).

- **Hipertiroidismo secundario** (Excepcional)

- *Tumor hipofisario productor de TSH.*
- *Estruma ovárico. Coriocarcinoma. Mola hidatiforme* (secreción ectópica de hormonas tiroideas)

- **Hipertiroidismo iatrogénico.**

- *Facticio: por ingesta de hormonas tiroideas.*
- *Exceso de aporte hormonal en tratamientos sustitutivos con tiroxina*

Con diferencia la causa más frecuente es la enfermedad de Graves Basedow con una prevalencia de 2-2,7% en mujeres y 10 veces menor en hombres. En ancianos es más frecuente el bocio multinodular o el adenoma tóxico. Las tiroiditis son poco frecuentes y el resto de las causas son excepcionales.

3.5.2 Clínica.

Al igual que el hipotiroidismo, produce síntomas y signos que afectan a múltiples órganos, retrasándose por este motivo su diagnóstico.

- **Síntomas:**

- Nerviosismo (prácticamente constante)
- Intolerancia al calor.
- Palpitaciones.
- Astenia.
- Pérdida de peso.
- Diarrea o aumento en el número de deposiciones.

- **Signos:**

- Taquicardia;
- bocio
- Piel caliente
- Temblor.
- Fibrilación auricular (frecuente en ancianos).
- Retracción del párpado superior que es independiente de la oftalmopatía de Graves, y que se explora con el signo de Graeffe (el párpado no sigue al globo ocular al mirar al suelo). Esta oftalmopatía sí depende del grado de hipertiroidismo, su evolución es paralela a éste y su pronóstico es benigno.

- **Alteraciones analíticas:**

- Hipocolesterolemia
- Aumento de fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas (GOT y GGT).
- Macrocitosis, generalmente en relación con procesos autoinmunes asociados (anemia perniciosa)

3.5.3 Enfermedad de Graves-Basedow.

Se trata de una enfermedad autoinmune de causa desconocida con cierto componente familiar y con tendencia a la aparición de otros procesos autoinmunes, que clínicamente viene definida por la triada: bocio difuso con hiperfunción tiroidea, oftalmopatía infiltrativa y mixedema pretibial. Aunque las tres manifestaciones son patognomónicas de la enfermedad, no siempre aparecen (el mixedema es muy raro) y cuando aparecen no tienen que hacerlo todas al mismo tiempo.

Se caracteriza por la aparición de anticuerpos tiroestimulantes (TSI), que son específicos de esta enfermedad, y actúan sobre el receptor para TSH del tiroides, produciendo crecimiento e hiperproducción hormonal. Los Ac TPO pueden también aparecer (aparecen también a mayores títulos en las tiroiditis de Hashimoto, en la que lo característico es el hipotiroidismo)

Manifestaciones clínicas.

- **Bocio difuso con hiperfunción (ver hipertiroidismo).**
- **Oftalmopatía infiltrativa.** Es específica de la enfermedad de Graves y no depende del grado de hipertiroidismo, de forma que generalmente su pronóstico y evolución son independientes de éste. Se produce una infiltración del tejido orbitario retroocular y miopatía de la musculatura extrínseca del ojo, lo que provoca un exoftalmos y paresia de los músculos oculomotores, que en situaciones extremas y prolongadas, aparecen úlceras corneales por falta de oclusión ocular y epífora. Hay que diferenciarlo de la oftalmopatía no infiltrativa o retracción del párpado superior que aparece en cualquier otro hipertiroidismo.
- **Mixedema pretibial o dermatopatía infiltrativa.** Es la manifestación clínica menos frecuente y consiste en una infiltración subcutánea pruriginosa y localizada, que suele aparecer en región pretibial y a veces en pies, manos o cara. Cuando aparece, siempre existe oftalmopatía infiltrativa.

3.5.4 Tratamiento del hipertiroidismo.

- **Tioderivados, tionamidas o antitiroideos de síntesis:** Son el Carbimazol, metimazol y Propiltiouracilo (no comercializado en España). Los dos primeros se usan a dosis iniciales de 5-30 mg/día y el propiltiouracilo o PTU a dosis iniciales de 50-300 mg/día, titulando al cabo de 2-4 semanas la dosis según la respuesta. Actúan bloqueando la síntesis de hormonas tiroideas. El propiltiouracilo además bloquea la conversión de T4 en T3 por lo que su acción es más rápida. Su efecto tóxico más frecuente son las reacciones cutáneas de hipersensibilidad y el más grave la agranulocitosis (que es una manifestación de tipo tóxico-alérgico y no dosis dependiente, por tanto su aparición no es previsible). El tratamiento médico es el inicialmente indicado.
- **Betabloqueantes,** habitualmente los no cardioselectivos (propranolol, 20 mg/8 horas). Antagonizan los efectos periféricos adrenérgicos de las hormonas tiroideas, pero no disminuyen su producción. Son útiles cuando sea necesario un rápido control de síntomas (taquicardia mayor a 90 pulsaciones por minuto, crisis tirotóxica o preparación para la cirugía), y suelen asociarse a las tionamidas al comienzo del tratamiento hasta conseguir mejorías sintomáticas con los antitiroideos.
- **Yoduros.** Actúan bloqueando de forma transitoria la organificación de yodo y por tanto bloqueando la hormonogénesis transitoriamente (efecto Wolff-Chaikoff). No está indicado por más de 7 a 10 días, ya que dejan de ser eficaces (Efecto de escape al yodo), e incluso pueden empeorar el hipertiroidismo (fenómeno Jod-Basedow, o hipertiroidismo inducido por yodo). Actualmente solo están indicados en algunas crisis tirotóxicas y la preparación a la cirugía.
- **Tratamiento quirúrgico:** La tiroidectomía es el método más eficaz y definitivo en el tratamiento del hipertiroidismo, cuando éste recidiva, el bocio es muy grande, y/o no remite a pesar de un tratamiento médico con antitiroideos. Generalmente se practica una tiroidectomía subtotal, que según su extensión puede llevar hipotiroidismo permanente (30%), o por el contrario a una recidiva del hipertiroidismo. Las complicaciones más graves como la parálisis del nervio recurrente o el hipoparatiroidismo permanente son raros en cirujanos expertos. En cambio sí es relativamente frecuente, la hipocalcemia transitoria tras la cirugía, en la que puede intervenir un hipoparatiroidismo transitorio o un síndrome del hueso hambriento (aumento de requerimientos de minerales en el momento en que desaparece una hormona osteolítica como la tiroxina).
- **Tratamiento con radioyodo (I-131):** A dosis de 5-10 mCi, es un tratamiento también definitivo, más cómodo y barato que la cirugía, con buenos resultados y escasos efectos secundarios. Su acción requiere semanas o meses, siendo por tanto lento. No se ha demostrado una mayor incidencia de leucemias u otros tipos de neoplasias tras su administración, y tampoco efectos sobre las gónadas, aunque hay que ser prudentes y evitar un embarazo en las mujeres 6-12 meses después de recibirlo. Su efecto secundario fundamental es el hipotiroidismo que suele llegar al 70% a los 10 años (dependiendo de la dosis recibida). En ocasiones hay que repetir la dosis algunos meses después por ser la primera insuficiente. Algunos autores defienden que la terapia isotópica empeora la evolución de la oftalmopatía infiltrativa, por lo que se recomienda acompañarlo con un tratamiento inmunosupresor con corticoides durante unas semanas.
- **Tratamiento de la oftalmopatía infiltrativa.** Como medidas paliativas se utiliza la oclusión nocturna, las lágrimas artificiales y las pomadas epitelizantes. Los corticoides a altas dosis suele ser el

siguiente paso, por vía sistémica (Prednisona a 140 mg/día) y/o por vía local (preparados Depot en inyección retrobulbar). Cuando fallan los corticoides otras opciones terapéuticas son: radioterapia local, inmunosupresores y como última opción la cirugía orbitaria realizada en centros especializados.

3.6 Tiroiditis.

Son un conjunto de enfermedades heterogéneas tanto en su etiología como en sus manifestaciones clínicas, y evolución. Su única característica común es la infiltración del tiroides por células inflamatorias.

3.6.1. Tipos de tiroiditis:

- **No autoinmunes.**
 - Tiroiditis Aguda Supurada (bacteriana).
 - Tiroiditis Granulomatosa (DeQuervain: probablemente vírica)
 - Tiroiditis de Riedel (etiología desconocida)
- **Autoinmunes.**
 - Tiroiditis Subaguda Linfocitaria o tiroiditis silene o indolora
 - Tiroiditis Crónica (Hashimoto).

3.6.2 Tiroiditis Aguda Supurada.

Colonización por gérmenes plógenos (bacterias u hongos) del parénquima tiroideo. Es un cuadro muy raro que clínicamente se manifiesta como un cuadro infeccioso con fiebre y malestar general, y dolor en región tiroidea. La función tiroidea es normal. El tratamiento consiste en antibioterapia.

3.6.3 Tiroiditis Granulomatosa de De Quervain .

De probable etiología viral y evolución subaguda. Más frecuente en mujeres de 20 a 60 años. Se manifiesta como un cuadro catarral con fiebre, malestar general, dolor cervical anterior irradiado a oídos, bocio doloroso a la exploración y VSG elevada. La destrucción de tejido tiroideo por inflamación tiroidea da lugar a la liberación de hormonas almacenadas, por lo que puede provocar un cuadro de **hipertiroidismo transitorio** (25% de los casos). Tras esta primera fase puede ocurrir una **fase transitoria de hipotiroidismo** hasta que se recupera el tejido tiroideo. Es poco habitual la evolución a hipotiroidismo permanente (10%), el resto de los casos evolucionan hacia la curación en unos meses. **El diagnóstico** se basa en la clínica. Las exploraciones complementarias más útiles son: aumento de VSG; aumento transitorio de T4 libre que en la mitad de los pacientes produce clínica de hipertiroidismo leve transitorio. La gammagrafía típicamente no capta (es "blanca"). **El tratamiento** en casos leves se hace con ácido acetil salicílico (1,5-2gr./día), en casos graves con prednisona (hasta 40 mg/día). Si los síntomas hipertiroideos son intensos se pueden usar betabloqueantes, pero nunca antitiroideos ya que no actúan sobre un tiroides no funcionante. Si más tarde hay hipotiroidismo significativo se puede usar levotiroxina, aunque en los casos subclínicos se puede esperar sin tratamiento a una evolución natural hacia la curación.

3.6.4 Tiroiditis de Riedel.

Tiroiditis extremadamente rara de etiología desconocida, más frecuente en mujeres de 40 a 80 años. Se caracteriza por bocio de crecimiento rápido y consistencia leñosa que se adhiere, comprime e infiltra estructuras adyacentes: tráquea, esófago y nervios recurrentes. El diagnóstico diferencial más importante se plantea con el cáncer de tiroides y el linfoma tiroideo

3.6.5 Tiroiditis Subaguda Linfocitaria, Silente o Indolora (etiología autoinmune).

Es una tiroiditis frecuente, en la que no hay aumento de VSG, ni dolor, a diferencia de la de Quervain, por lo que pasa desapercibida. Suelen tener aumentados los TPO. Puede también pasar por una fase de hipertiroidismo de aproximadamente 2 meses, seguida de recuperación con eutiroidismo, y en algunos casos hipotiroidismo que suele recuperarse en 2 a 9 meses espontáneamente. Aunque los corticoides pueden disminuir la fase de hipertiroidismo no suelen ser necesarios como en la de De Quervain. Como **exploraciones complementarias** destaca la gammagrafía (no captante) y si se plantea realizar citología por punción aspiración con aguja fina encontraríamos un infiltrado linfomonocitario. Una variante de esta tiroiditis es la **tiroiditis postparto**, (4^o-6^o mes postparto; 4 al 10% de partos) siendo en esta época la causa más frecuente de hipertiroidismo, y puede recurrir en partos sucesivos. El **tratamiento** es sintomático con betabloqueantes si hay síntomas floridos de hipertiroidismo o levotiroxina si hay síntomas hipotiroideos.

3.6.6 Tiroiditis Linfocitaria Crónica o de Hashimoto.

Tiroiditis autoinmune de evolución crónica que inicialmente se manifiesta como un **bocio** asintomático. Típicamente se trata de un **bocio** difuso de moderado tamaño de consistencia firme e irregular,

inicialmente asintomático. Aunque inicialmente la función tiroidea puede ser normal, a lo largo de los años evoluciona a **hipotiroidismo**, pudiendo desaparecer el bocio. Aquellos pacientes con hipotiroidismo en los que nunca se ha apreciado bocio (la mayor parte de los casos de hipotiroidismo idiopático, también llamado **atrofia tiroidea autoinmune**) pueden también ser tiroiditis autoinmunes. Es más frecuente en mujeres de 30 a 50 años. **Incidencia** de 0,3 a 1,6 casos/1000 habitantes/año, aunque son muchos más si contamos con los casos subclínicos y no diagnosticados.

Los anticuerpos antitiroideos están muy elevados (antimicrosomales o TPO), y no lo están los tireoestimulantes o TSI (que eran característicos de la Enfermedad de Basedow). **La gammagrafía** muestra un aspecto moteado característico, con pobre captación, aunque no es necesaria para el diagnóstico. **La citología por PAAF** (si se planteara realizar), ofrece el diagnóstico definitivo: Infiltración linfomonocitaria con escaso coloide y aparición aislada de células oxifílicas/oncocitos (células de Hürthle) en los folículos.

Ocasionalmente la tiroiditis se puede iniciar con manifestaciones de **hipertiroidismo (Hashitoxicosis)**, planteándose en este caso el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves, de la que se diferencia por la ausencia de anticuerpos tireoestimulantes (TSI) y por la gammagrafía hipocaptante moteada (hipercaptante en Graves).

El tratamiento se basa en administrar *levotiroxina* en los casos con síntomas hipotiroideos. Cuando no existe hipotiroidismo pero el bocio es grande o sintomático por su tamaño puede también usarse levotiroxina para frenar la TSH e intentar reducir su tamaño.

Una **complicación** poco frecuente pero grave es la aparición de un linfoma tiroideo.

3.7 Tiroides y fármacos.

- La **Amiodarona** posee en su molécula gran cantidad de yodo, lo que provoca hipertiroidismo en pacientes predispuestos. Para otros pacientes esta gran cantidad de yodo bloquea el propio tiroides en vez de estimularlo, lo que predispone al bocio y/o hipotiroidismo. Por otra parte en tejidos distintos del tiroides la amiodarona impide la transformación de T3 a T4, ayudando a dicho bocio y/o hipotiroidismo.
- **Otros fármacos que alteran el tiroides :**
 - *Provocan hipotiroidismo primario:* Antitiroideos, Sulfamidas, Sulfonilureas, Fenilbutazona, PAS, Yodo, Carbonato de Litio, Sustancias aniónicas: Perclorato, tiocianato
 - *Provocan hipotiroidismo secundario y terciario:* Dopamina, L-dopa, Glucocorticoides
 - *Provocan bocio y otras alteraciones tiroideas:* Iodato (contraste colecistográfico), Yodo

3.8 Nódulo tiroideo.

Se habla de nódulo tiroideo ante cualquier masa (palpable o no) en el tejido tiroideo. Se trata de un hallazgo exploratorio frecuente, presente en el 4% de la población general. El cáncer de tiroides es más frecuente en mujeres, pero también son más frecuentes en ellas los nódulos benignos, y que la mayoría de los nódulos tiroideos son benignos.

3.8.1. Signos sugerentes de malignidad:

- Antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN II)
- Antecedentes de irradiación de cuello durante la infancia
- Edad menor de 20 años o superior a 60 años
- Sexo masculino
- Nódulo solitario, de aparición brusca, crecimiento rápido, consistencia dura o tamaño superior a 4 cm
- Adenopatías regionales
- Compresión de estructuras vecinas: disfonía, disnea, odinofagia.
- Nódulo gammagráficamente frío.
- Lesión sólida sin halo en la ecografía.

3.8.2. El diagnóstico

Clínicamente es detectable mediante palpación cuando supera 1 centímetro de diámetro o tiene una dureza suficiente, y mediante ecografía cuando supera 1,5 ó 2 mm. El nódulo puede ser **sólido o quístico** desde el punto de vista morfológico, y **frío o caliente** según capte más o menos trazador (^{99m}Tc) que el tejido normal en el estudio gammagráfico. La importancia del nódulo tiroideo radica en que puede tratarse de un cáncer de tiroides, y por tanto si necesita un tratamiento quirúrgico. Dicha decisión obliga a una aproximación más certera mediante **citología (PAAF)**, siendo insuficiente cualquier aproximación

ecográfica o gammagráfica, cuyos hallazgos son muy poco específicos. El resultado puede ser benigno, maligno, dudoso o no valorable. Si se sospecha carcinoma medular de tiroides hay que buscar la presencia de amiloide.

3.8.3. El tratamiento consiste en la cirugía ante cualquier duda sobre su malignidad. Si la PAAF es benigna, se hace observación periódica con o sin tratamiento con levotiroxina, con el fin de suprimir la secreción de TSH (que es un factor de crecimiento para el tiroides)

3.9. Cáncer de tiroides.

Las neoplasias de tiroides son los cánceres endocrinos más frecuentes (0,5-10 casos/100.000 habitantes/año). Si consideráramos los microcarcinomas (diámetro ≤ 1 cm) encontrados en autopsias la cifra podría subir hasta el 3-36 % de los adultos.

Pueden ser: **carcinomas, linfomas, sarcomas, etc.** Los **carcinomas** son los más frecuentes y de ellos se distinguen 4 tipos: **papilar, folicular, medular y anaplásico**, siendo éste el orden de mayor a menor en frecuencia y en orden inverso de malignidad. Los dos primeros se engloban entre los llamados "**carcinomas diferenciados de tiroides**", por estar constituidos por un crecimiento anormal de células foliculares tiroideas perfectamente distinguibles como tales. **El carcinoma medular** deriva de las células C parafoliculares tiroideas. La clasificación por estadios clínicos en base al sistema de clasificación TNM de la AJCC ayuda a estratificar el pronóstico (tabla?)

Como regla nemotécnica puede servir la frase: "**para finalizar me acuerdo**".

La **supervivencia** global es del 80-95% a los 10 años. El pronóstico depende del tipo histológico de tumor y de la edad del paciente (ver tablas de clasificación y de estadios). El 5-20% tienen **recurrencias** locales y regionales. El 10-15% tienen **metástasis** a distancia

3.9.1 Carcinoma papilar.

Es el carcinoma tiroideo **más frecuente (75%)**, sobre todo en **mujeres de mediana edad** (en torno a los 40 años). Es frecuente su tendencia a la **multifocalidad y bilateralidad**. Es el carcinoma tiroideo más frecuente en los **niños** (donde los cánceres tiroideos son excepcionales). Es el tipo de carcinoma más relacionado **con radiación externa** (catástrofes de centrales nucleares como Chernobil), aumentando la incidencia con la dosis de irradiación recibida. La irradiación del tiroides con I-131 para diagnóstico y tratamiento no produce exceso de cáncer tiroideo. **Histológicamente** los caracterizan sus **nucleos celulares en cristal esmerilado con hendidura central en grano de café** característicos. La distribución de las células es **en papilas con un eje central conectivo**, Es el carcinoma tiroideo de **mejor pronóstico**. **Metastatiza** precozmente a **ganglios** locoregionales. Aunque dicho tipo de metástasis aumenta el riesgo de recidiva, no parece relacionarse con la supervivencia a largo plazo. Rara vez metastatiza por vía hematogena (pulmón, hueso). Sus metástasis captan yodo, producen tiroglobulina y se pueden rastrear mediante gammagrafía con I-131.

3.9.2 Carcinoma folicular.

Es el segundo en frecuencia (10-15%), predomina en mujeres y aparece en una edad más tardía (aproximadamente a los 50 años). Es más frecuente en regiones con bocio endémico por bajo contenido en yodo del alimento. Es un tumor diferenciado, lo que plantea problemas de diagnóstico citológico. Se caracteriza por **invadir su propia cápsula y producir invasión vascular**, lo que implica **metástasis precoces vía hematogena** a pulmón y hueso (líticas), y peor pronóstico que el papilar. Al igual que el papilar, sus metástasis son capaces de captar I-131 y sintetizar tiroglobulina.

3.9.3 Carcinoma medular.

Este tumor no procede de células foliculares sino de **células parafoliculares** o células C, productoras de **calcitonina**. Representa el 5-10% de la totalidad, no hay predominio de sexo y puede aparecer a cualquier edad.

Aunque puede presentarse **aisladamente**, también se encuentra ligado hereditariamente al síndrome **MEN tipo II** (neoplasias endocrinas múltiples), en cuyo caso viene precedido por años de una hiperplasia de células C. Puede detectarse mediante la determinación de calcitonina basal, que se encuentra aumentada, sobre todo al estimularla con pentagastrina, incluso en fases precoces de hiperplasia. Cuando se encuentra un carcinoma medular hay que hacer estudio familiar y genético, ya que hay alteraciones concretas del ret-oncogen en ciertas familias. Descubierta la alteración genética en un familiar del paciente, una tiroidectomía puede evitar la aparición de un cáncer más tarde. En la **histología** es muy típica la existencia de sustancia amiloide. **Metastatiza** rápidamente tanto **vía linfática como hematogena**, de tal forma que hasta la mitad de los pacientes padecen metástasis cuando se diagnostican, llevando este hecho a mal pronóstico. Un diagnóstico genético precoz mejorará mucho este

mal pronóstico.

3.9.4 Carcinoma anaplásico.

Es el **menos frecuente**, (<10%), aparece preferentemente en mujeres mayores de 65 años. **Tumor poco diferenciado**, de muy rápido crecimiento, que puede llevar a la muerte antes incluso de haber metastatizado. Hay que hacer el **diagnóstico diferencial** con el linfoma, que debuta clínicamente de forma similar. El linfoma suele tener antecedentes de tiroiditis de Hashimoto. En ambos casos el **tratamiento** consiste en quimioterapia (muy poco eficaz), ya que no responden al radioyodo y la cirugía no suele ser eficaz.

3.9.5.- Tratamiento del carcinoma tiroideo

Los carcinomas tiroideos requieren **cirugía** radical (tiroidectomía total o casi total, con exploración y en su casos extirpación de ganglios linfáticos regionales), seguida en el caso de tumores diferenciados de la ablación de los restos que pudieran quedar con **radioterapia con I-131**. En algunos tumores de especial buen pronóstico (papilares de <1,5 cm) se podría aceptar una cirugía más conservadora (lobectomía). Desde la cirugía debe administrarse **L-tiroxina-sódica** a dosis supresoras de TSH (aproximadamente 2,5 mcgr/Kg/día, lo que consiga TSH≤0,1 mcUI/ml y FT4 en rango normal)

La determinación de tiroglobulina (indicador de la persistencia de tejido tiroideo) y el **rastreo con I-131** (con tratamiento de las recidivas o las metástasis con I 131 a altas dosis) tiene interés en el caso de los carcinomas papilar y folicular después de la cirugía pero desgraciadamente no en otros tumores.

4 Metabolismo del calcio. Enfermedades de las Paratiroides.

4.1 Metabolismo del Calcio. Regulación.

El metabolismo del calcio y el fósforo está estrechamente ligados. Los dos se almacenan en grandes cantidades en el hueso en forma de hidroxapatita y su regulación depende de las mismas hormonas: **Parathormona, Calcitonina y Vitamina D**. Son elementos fundamentales para la supervivencia celular e intervienen en muchos sistemas enzimáticos: producción y almacenamiento de energía, potenciales de membrana, sistemas transportadores, etc.

El 99% del **calcio** se almacena en hueso y la mayor parte del fósforo es intracelular. Sus niveles plasmáticos deben mantenerse en estrechos límites por lo que necesitan una fina regulación. El 30-40% del calcio de la dieta se absorbe en intestino delgado, variando el porcentaje en función de las necesidades y de la cuantía de dicho aporte, se recomienda una ingesta de calcio de 800 a 1200 mg/día. El calcio se elimina en la misma cuantía que el absorbido, a través de intestino y riñón. La capacidad de eliminar el exceso de calcio es limitada a nivel renal por lo que la hipercalcemia provoca disminución de la absorción intestinal y de la reabsorción ósea.

El 60% del **fósforo** de la dieta se absorbe en intestino delgado, y la misma cantidad se elimina fundamentalmente por vía renal. A diferencia del calcio, la estabilidad de la fosforemia depende de la cantidad de fósforo eliminado por orina.

- **Parathormona (PTH)** es una hormona polipeptídica producida por la paratiroides, se sintetiza y almacena en forma de prehormona inactiva. La secreción de hormona preformada depende de los niveles de calcemia: **la hipocalcemia la estimula y la hipercalcemia la inhibe**. De aquí se deduce que cualquier hipocalcemia (por ejemplo por falta de vitamina D) puede conducir a un hiperparatiroidismo secundario a la misma. Asimismo una hipercalcemia ha de frenar la secreción de la parathormona a menos que exista un tumor en la paratiroides que la segregue autonomamente (hiperparatiroidismo primario). La parathormona (PTH) produce **aumento de la excreción renal de fosfatos** (disminuye la reabsorción tubular de fosfatos y el umbral renal para fosfatos) **y de la reabsorción renal de calcio**. **Aumenta** la producción renal del **metabolito activo de la Vitamina D₃** (la 1-25-OH₂-D₃), que a su vez aumentará la absorción intestinal de calcio y fósforo. Promueve por último la **salida hacia la sangre de calcio y fósforo desde el hueso** al aumentar la reabsorción ósea producida por osteocitos y osteoclastos. Por tanto es la hormona hipercalcemiente por excelencia, promoviendo la llegada de calcio y fósforo desde riñón y hueso, e indirectamente desde el intestino.
- **Vitamina D:** Aunque parte de los requerimientos diarios son aportados por la dieta, la mayor parte de esta vitamina es sintetizada en la piel gracias a las radiaciones ultravioletas solares. Para que esta vitamina sea activa necesita de dos hidroxilaciones: una primera hepática (25-OH-D₃) y una segunda renal que dan lugar a la 1,25-(OH)₂-D₃, que es la hormona activa. La **hidroxilación renal** es la limitante en la producción de vitamina activa circulante y está influida por la calcemia y la PTH. La

hipocalcemia, la hipofosfatemia y el aumento de PTH estimula la hidroxilación renal de vitamina D₃. La vitamina D₃ **estimula la absorción intestinal activa de calcio y fósforo**, siendo la única hormona capaz de hacerlo. Fomenta además la reabsorción renal de calcio y fósforo. Sobre el hueso actúa estimulando la reabsorción ósea, pero el efecto fundamental es el de **favorecer la mineralización de la matriz ósea** preexistente al provocar un ambiente rico en calcio y fósforo.

- La **Calcitonina** es una hormona polipeptídica producida por las células C parafoliculares del tiroides. Su secreción depende de la calcemia, de forma que la hipercalcemia la estimula. Se sabe que **inhibe la reabsorción ósea y aumenta la excreción urinaria de calcio y fósforo**. Se conocen más sus efectos farmacológicos (inhibe la reabsorción ósea) que sus efectos fisiológicos, porque ni su ausencia (por tiroidectomía) produce síntomas ni su exceso (cáncer medular del tiroides) provoca hipocalcemia.

4.2 Hiperparatiroidismo primario.

Enfermedad caracterizada por la hiperproducción autónoma de PTH, no inhibible por la hipercalcemia. Tiene una prevalencia de 1-3 por 1000 en adultos, similar a la Enfermedad de Graves. Su forma de presentación más frecuente es la **hipercalcemia asintomática** y la causa más importante es el **adenoma de paratiroides** (80%). Ocasionalmente se presenta en el contexto de una **Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN tipo I ó II)**, siendo en dicho caso más frecuente la hiperplasia o adenoma múltiple.

4.2.1. Manifestaciones clínicas.

El 50% de los casos de **hiperparatiroidismos primarios** son **asintomáticos**

Los **síntomas son inespecíficos**, cuando aparecen (astenia, anorexia, náuseas, irritabilidad o letargia, depresión, que pueden llegar en casos extremos y excepcionales de hipercalcemia al coma). Es frecuente la **litiasis renal** (el 3% de los pacientes con litiasis cálcica tiene un hiperparatiroidismo primario).

En **hueso** es frecuente la **osteopenia generalizada**. Antiguamente la afectación ósea era grave, con malformaciones óseas (**osteítis fibrosa quística**). Actualmente pocos casos presentan **afectación del cráneo con moteado en sal y pimienta, la reabsorción ósea subperióstica en las facetas mediales de las falanges intermedias (patognomónico), los quistes óseos y los tumores pardos**. Se puede asociar también a **condrocalcinosis (pseudogota)** y a **artropatías degenerativas**, aunque son menos específicas.

A nivel **gastrointestinal**, la hipercalcemia estimula la secreción de gastrina por lo que es algo más frecuente la úlcera péptica (sobre todo si se asocia a gastrinoma por S. de Zollinger-Ellison en lo que constituye un MEN tipo I). Asimismo se describen **pancreatitis** en relación con hiperparatiroidismo,

A **nivel cardíaco** la hipercalcemia de cualquier causa provoca QT corto y ensanchamiento de la onda T. Además favorece la intoxicación por Digoxina.

4.2.2. El diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario se hace con otras patologías que provocan **hipercalcemia**:

- Enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis.
- Síndrome leche-alcalinos (exceso de ingesta).
- Intoxicación por vitamina D o A.
- Enfermedades neoplásicas bien con metástasis óseas que producen hipercalcemia por una exacerbada lisis ósea, o bien como síndrome paraneoplásico con hipercalcemia mediada por una hormona llamada PTHrP que tiene una acción similar a la PTH y es producida por el tumor (carcinoma escamoso de pulmón, hipernefoma). Antes de plantear el diagnóstico de hipercalcemia es necesario descartar alteración en los niveles de proteínas plasmáticas, que pueden alterar las cifras de forma ficticia. .

Hallazgos analíticos característicos del **hiperparatiroidismo primario** son los niveles elevados de la PTH, del AMPc nefrogénico (a través del cual actúa la PTH), hipercalcemia corregida para las proteínas plasmáticas, ligero aumento de la retención renal de calcio, y disminución de la retención tubular de fosfatos y del umbral renal para fosfatos. Es la causa ambulatoria más frecuente de hipercalcemia. En **la hipercalcemia tumoral** la PTH es normal o baja, pero en algunos casos la PTHrP está elevada (y con ella el AMPc Nefrogénico, y disminuida la retención tubular de fosfatos y el umbral renal para fosfatos). La hipercalcemia tumorales la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ingresados.

El diagnóstico de localización de un tumor paratiroideo en un hiperparatiroidismo primario es difícil por su pequeño tamaño. Ayudan a localizarlas la gammagrafía con Tc99-sestamibi y la ecografía tiroidea.

4.2.3. El tratamiento de la hipercalcemia se basa en **tratar la causa**: tratamiento de la neoplasia que la está produciendo, cirugía de paratiroides en el adenoma paratiroideo,

El tratamiento sintomático de la **hipercalcemia aguda grave (>12,5 mg/dl)** requiere diuresis forzada con infusión de suero fisiológico y furosemida que inducen aumento de la calciuria. Hay que evitar el uso de

tiazidas, que son hipercalcemiantes. Para un control a más largo plazo se usan los difosfonatos (etidronato) y corticoides (la prednisona). También puede ser útil la calcitonina y la plicamicina (mitramicina).

4.3. Hiperparatiroidismos secundarios,

En ellos la producción de PTH se debe a una hiperplasia en respuesta a hipocalcemia e hipofosfatemia secundarias a la insuficiencia renal crónica, o a cualquier otra causa. Si después de un periodo de hiperparatiroidismo secundario la glándula hiperplásica se hace autónoma, surge el **hiperparatiroidismo terciario**.

4.3 Hipoparatiroidismo.

Se define como la producción defectuosa de PTH por las glándulas paratiroides. Se habla de **pseudohipoparatiroidismo** cuando se produce PTH pero los tejidos periféricos (riñón) no son sensibles a su acción.

El **hipoparatiroidismo** es un proceso mucho menos frecuente que el hiperparatiroidismo y su causa más frecuente es la **postquirúrgica** de cuello, tiroides o paratiroides. Suele ser transitoria, de una a dos semanas de duración y está producida por la manipulación de las paratiroides o la secreción masiva de calcitonina. Puede ser permanente. **Otras causas** son algunos procesos infiltrativos (sarcoidosis, amiloidosis, metastasis), radiación, depositos minerales (Enfermedad de Wilson, deposito de aluminio en la osteodistrofia renal), o la hipomagnesemia. Existe un **hipoparatiroidismo idiopático** que se asocia a Síndrome poliglandular autoinmune tipo I (asociado a Enfermedad de Addison y candidiasis mucocutánea crónica, en la infancia).

El **hipoparatiroidismo** produce **hipocalcemia** y ésta se manifiesta clínicamente como **tetania**, que clínicamente se manifiesta por parestesias peribucales en pies y manos con espasmos de igual localización. Pueden producirse también espasmo de glotis o broncoespasmo. En casos graves **convulsiones**. Cuando es latente se puede hacer patente mediante los Signos de **Chvostek** (reflejo mandibular exaltado) o el de **Trousseau** (espasmo carpopedal al provocar isquemia con un manguito braquial insuflado por encima de la presión arterial sistólica durante 3 minutos).

Otras manifestaciones son : cataratas, piel seca y pelo quebradizo, anomalías dentarias. Aunque raro se asocia el impétigo herpetiforme o psoriasis pustular. En el ECG la hipocalcemia se manifiesta como QT prolongado.

En el diagnóstico diferencial del hipoparatiroidismo son frecuentes dos situaciones que provocan **hipocalcemias falsas**:

La **hipoalbuminemia** se acompaña de calcemia total descendida con calcio iónico normal (es decir asintomática, no tratable). El calcio iónico es el activo. Cuando se determinan los niveles los niveles de calcemia siempre se debe corregir para la albuminemia, y calcular el **calcio corregido** (Cada gramo de albúmina liga 0,8 mg de calcio, por lo tanto sumaremos 0,8 mg al calcio sérico por cada gramo de déficit de albúmina)

Las alteraciones de pH sanguíneo alteran la unión del calcio a la albúmina. En la alcalosis aumenta el calcio ligado con la consiguiente disminución de calcio iónico. Este es el motivo de que se produzcan síntomas de tetania en la hiperventilación (parestesias, Trousseau positivo).

El tratamiento de la hipocalcemia verdadera consiste en la administración de calcio y vitamina D orales en las formas crónicas y gluconato cálcico intravenoso en las agudas

5 Enfermedades de las glándulas suprarrenales.

Las glándulas suprarrenales embriológica y funcionalmente se dividen en dos zonas endocrinas bien diferenciadas: **médula suprarrenal** productora de catecolaminas, cuya patología más relevante es el feocromocitoma al que nos referiremos más adelante; y **corteza suprarrenal** productora de glucocorticoides (zona fasciculada), mineralcorticoides (zona glomerular) y andrógenos (zona reticular)..

5.1 Glucocorticoides.

Son hormonas de naturaleza esteroidea procedentes de la síntesis endógena a partir del LDL-colesterol sanguíneo . La hormona más importante es el cortisol y su producción está regulada por el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Se trata de una hormona vital en las situaciones de estrés.

Funciones de los glucocorticoides:

- Aumento de la síntesis hepática de glucosa y disminución de la captación en músculo.
- Aumenta la movilización de aminoácidos procedentes de músculo y hueso.

- Movilización de ácidos grasos del tejido adiposo.
- Estimulación del apetito.
- Actúan en el mantenimiento de la presión arterial, el gasto cardíaco y la perfusión renal.
- Ejercen acciones inhibitoras sobre el sistema inmunitario.
- A dosis farmacológicas provocan osteopenia, efecto antiinflamatorio y antialérgico y efectos euforizantes en sistema nervioso central.

5.1.1 Síndrome de Cushing.

Producido por la exposición excesiva y prolongada a glucocorticoides sea endógenos como exógenos (iatrogenia).

Causas.

- **Exógena yatrógena.** Es la causa más frecuente. Aparece cuando se administran glucocorticoides por cualquier vía a dosis suprafisiológicas, generalmente con intención antiinflamatoria. Se ha comprobado que dosis máximas equivalentes a 7,5 mg de Prednisona diaria no provocan supresión del eje hipofiso-adrenal, sobre todo si se administra por la mañana. Lo mismo sucede con las dosis administradas a días alternos.
- **Enfermedad de Cushing** es el hipercortisolismo de causa hipofisaria. Es la causa orgánica más frecuente de hipercortisolismo (70%). Es producida por la hipersecreción crónica de ACTH que provoca hiperplasia suprarrenal bilateral. La causa más frecuente de enfermedad de Cushing es el adenoma hipofisario (90%).
- **La producción ectópica de ACTH** por tumores no endocrinos estimula la secreción de cortisol: carcinoma broncogénico; carcinoma del timo; carcinoma pancreático; adenoma bronquial.
- **Los tumores suprarrenales** productores de cortisol crean un hipercortisolismo no dependientes de ACTH: Son generalmente adenomas suprarrenales funcionantes. Los carcinomas son excepcionales. En niños menores de 7 años la causa más frecuente de Síndrome de Cushing es el carcinoma de suprarrenales, y en ellos característicamente produce además de otros síntomas, adrenaquia precoz con virilización tanto en niños como en niñas.

Manifestaciones clínicas.

- **Depósito graso:** Ganancia de peso, obesidad troncular, cara de luna llena.
- **Pérdida proteica:** piel fina, estrias, debilidad y atrofia muscular, fragilidad capilar, equimosis, hematomas, osteopenia.
- Intolerancia a **hidratos de carbono:** hiperglucemia, resistencia a la acción de la insulina (poliuria, polidipsia).
- **Efecto mineralcorticoide:** hipertensión, hipopotasemia.
- **Inmunodepresión.**
- **Otros:** Hirsutismo, amenorrea, trastornos psíquicos (cambios de personalidad).

Diagnóstico.

Cuando existe **sospecha clínica** el diagnóstico de S. de Cushing se basa en detectar el aumento de la producción de cortisol (aumento de Cortisol libre urinario >120 mcg/día) y la incapacidad para suprimir la secreción endógena de cortisol con dosis bajas (1-2 mg) de dexametasona (no suprime a menos de 50-70 mcg/dl).

Una vez establecido así el diagnóstico, las **pruebas complementarias** se efectúan para conocer la etiología del hipercortisolismo. (Esquema).

El **Síndrome de Cushing Yatrógeno** no se distingue desde el punto de vista de la exploración física de la hiperfunción corticosuprarrenal, y su diagnóstico es evidente por la historia de ingesta de corticoides.

El **estudio radiológico** del Sd. De Cushing, una vez se ha diagnosticado bioquímicamente, y excluida la causa farmacológica consiste en:

- La RMN hipofisaria se utiliza para examinar la hipófisis en pacientes con hipersecreción de ACTH. En los que se sospecha otro tipo de tumor ectópico habrán de hacerse estudios a nivel de otros órganos
- El TAC abdominal para visualizar las glándulas suprarrenales en hipercortisolismos independientes de ACTH (diferencia los tumores suprarrenales de la hiperplasia bilateral).

Tratamiento de la causa: Quirúrgico en la enfermedad de Cushing y en el S. de Cushing de origen tumoral suprarrenal. El del tumor ectópico en su caso. Se usa para la preparación quirúrgica el ketoconazol, que es un medicamento antifúngico capaz de inhibir la síntesis de cortisol

5.1.2 Déficit de glucocorticoides.

Causas:

- **Insuficiencia suprarrenal primaria, o enfermedad de Addison:** déficit en la producción de la totalidad de las hormonas corticosuprarrenales producida por:
 - Atrofia idiopática autoinmune (75% de los casos).
 - Infecciones como tuberculosis (20% del total), sífilis, SIDA.
 - Infiltraciones de la glándula: sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis.
 - Cirugía, radioterapia, isquémica (Síndrome de Waterhouse-Friederichsen).
 - Síndromes genéticos de hiperplasia suprarrenal congénita (herencia autosómica recesiva).
- **La insuficiencia suprarrenal secundaria,** debida a la ausencia de estimulación trófica de ACTH sobre las suprarrenales (por falta de la misma), es la causa más frecuente en clínica y suele ser debida a la curación de un síndrome de Cushing o a la interrupción brusca de un tratamiento prolongado con glucocorticoides (supresión del Eje Hipotálamo-hipofisario). Mucho menos frecuente es la hiposecreción de ACTH por tumores o infiltraciones de la adenohipófisis, que se suele acompañar de hipofunción de otras glándulas.
- **Hiperplasia adrenal congénita,** en su forma grave, en la que se produce una falta de síntesis de cortisol a las pocas semanas de vida por una falta de una enzima necesaria para la síntesis de cortisol (habitualmente la 21 hidroxilasa). Aparece la llamada “crisis pierde sal”, que puede llevar a la muerte en las primeras semanas de vida si no se trata rápidamente. En casos más leves no se produce insuficiencia suprarrenal y la síntesis de productos intermediarios suprarrenales deriva hacia la producción de DHEAS y testosterona que son andrógenos capaces de virilizar a las féminas.

Cuadro clínico de la enfermedad de Addison:

- De **instauración** lenta e insidiosa con languidez y debilidad generalizada, latido cardiaco mínimo, irritabilidad gástrica y aumento de la coloración de la piel.
- **Déficit de cortisol:**
 - Debilidad muscular generalizada
 - Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal mal definido (a veces se confunde con abdomen agudo) y pérdida de peso.
 - Tendencia a la hipoglucemia de ayunas o cuando aparecen enfermedades intercurrentes.
 - Hipotensión que puede ser sólo postural (<110/70).
- **Déficit de aldosterona.**
 - Hipotensión,
 - trastornos electrolíticos en forma de hiponatremia e hiperpotasemia
 - deshidratación grave, insuficiencia renal prerrenal.
- **Déficit de andrógenos.**
 - En la mujer provoca pérdida del vello axilar y pubiano, trastornos menstruales y pérdida de la libido.
 - En los síndromes de hiperplasia suprarrenal congénita puede haber un exceso de andrógenos con la consiguiente virilización.
- **Hiperproducción de ACTH.**
Provoca **hiperpigmentación** cutaneomucosa al formar parte de la molécula de ACTH la propia melanina. En los casos en que la ACTH está descendida (insuficiencia secundaria), no existe hiperpigmentación.
- **Cuadro clínico en la insuficiencia suprarrenal secundaria:**
Aparecen la mayoría de los síntomas anteriores pero no encontraremos ni alteraciones electrolíticas (se produce una secreción casi normal de aldosterona) ni hiperpigmentación ya que los niveles de ACTH se encuentran reducidos (útil para diferenciarla de la insuficiencia suprarrenal primaria).
El **diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria** se hace demostrando unos niveles de cortisol en plasma bajos coincidiendo con unos niveles de ACTH elevados. Para los casos dudosos se indica la prueba de estimulación con ACTH, para valorar la capacidad de reserva suprarrenal de producción de esteroides, siendo insuficiente el ascenso de cortisol en los minutos después de dicho estímulo (Esquema). El diagnóstico de **insuficiencia suprarrenal secundaria** es más difícil: Si es una insuficiencia crónica la glándula suprarrenal está atrófica por la falta prolongada de ACTH, y presenta

una falta de respuesta del cortisol al estímulo agudo con ACTH. Una respuesta normal a este test no lo descarta, y obliga a la estimular la síntesis de ACTH con una hipoglucemia inducida con insulina, o bien a estimular varios días de forma crónica a la suprarrenal con ACTH para luego repetir el estímulo agudo con ACTH.

El **tratamiento** es el de la causa (por ejemplo de la TBC). Además se hace un tratamiento de sustitución hormonal con hidrocortisona (y doblar dosis en situaciones de estrés, enfermedades graves o intervenciones quirúrgicas). Debe aumentar la ingesta de sal (sobre todo durante periodos de ejercicio intenso acompañado de sudoración, en épocas de calor extraordinario o tras problemas gastrointestinales) y si no es suficiente administrar un mineralcorticoide, la 9-fludrocortisona. Se prefiere la hidrocortisona a la prednisona, prednisolona o dexametasona porque los niveles de estos últimos no son monitorizables, y poseen menor capacidad mineralcorticoide.

5.2. Mineralcorticoides.

La aldosterona es el mineralcorticoide más potente, no el único, que sintetiza la corteza suprarrenal. Su producción no está controlada por la ACTH, sino por el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. (Esquema).

Funciones:

Mantenimiento del metabolismo hidrosalino. La aldosterona es el principal regulador del volumen de líquido extracelular reabsorbiendo Na⁺ e interviene en el metabolismo del potasio, eliminando el mismo a nivel renal.

5.2.1. Hiperaldosteronismo.

El hiperaldosteronismo es un síndrome asociado a la hipersecreción de aldosterona.

- **Hiperaldosteronismo primario.**

- Adenoma de corteza adrenal productor de aldosterona o síndrome de Conn (65 a 80% de los casos).
- Carcinoma suprarrenal (raro).
- Hiperplasia adrenocortical bilateral: son pacientes con características clínicas y bioquímicas que orientan hacia un aldosteronismo primario leve pero sin detectarse ningún adenoma o carcinoma.
- Hiperproducción de DOCA (mineralcorticoide similar a la aldosterona) en los síndromes hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 11 hidroxilasa (o P450c11), en los que además de HTA hay androgenización en las féminas, por aumento de DHEAS y testosterona.
- Hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides, en los que la aldosterona baja con corticoides
- Otros cuadros rarísimos (Hiperplasia nodular o hiperaldosteronismo primario, Hiperplasia unilateral, etc)

- **Hiperaldosteronismo secundario** (la producción de aldosterona aumenta en respuesta a la activación del sistema renina angiotensina). El hiperaldosteronismo secundario suele asociarse a la fase acelerada de la hipertensión o a trastornos edematosos.

- **Síndrome de Bartter.** Está producido por una hiperplasia de las células yuxtaglomerulares del riñón, productoras de renina. Es un síndrome hereditario autosómico recesivo. Provoca hipokalemia con hiperkaliuria. Se caracteriza por presentar signos de hiperaldosteronismo grave (alcalosis hipopotasémica) y aumento moderado a intenso de la actividad de renina (con presión arterial normal). Curiosamente no provoca edemas ni hipertensión arterial

- **Hipertensión por hiperreninismo.**

- hiperproducción primaria de renina (reninismo primario: tumor raro productor de renina)
- Hipertensión vasculo-renal: hiperproducción secundaria al descenso del flujo sanguíneo renal o de la presión de perfusión renal por estenosis de arterias renales (por aterosclerosis o hiperplasia fibromuscular; nefrosclerosis arteriolar o hipertensión maligna; o por vasoconstricción renal profunda en la fase acelerada de la enfermedad hipertensiva. La disminución de flujo renal provoca la secreción de renina, y secundariamente de angiotensina II (vasoconstrictoria) y aldosterona.

- **Edemas.** Procesos que cursan con retenciones hidrosalina y disminución del volumen efectivo circulante que hace segregarse renina conducen a un hiperaldosteronismo: insuficiencia cardíaca, ascitis, etc.

Las **manifestaciones clínicas** se deducen de su fisiopatología:

– **Hipertensión arterial** por los niveles elevados de angiotensina II y la retención de Na⁺ por parte de la aldosterona (menos en el S. de Bartter, y en el secundario a descenso de volumen efectivo)

– **Hipopotasemia.** La hipotasemia se acompaña de alcalosis metabólica y poliuria (se produce por alteración del mecanismo de concentración de orina acompañándose la mayoría de las veces de polidipsia), astenia, debilidad muscular, parálisis periódica, taquiarritmias, alteraciones ECG (signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo debido a la hipertensión, signos de depleción de potasio como las ondas u prominentes), y alteraciones de la sensibilidad a la insulina con la consiguiente intolerancia a la glucosa.

El **tratamiento** del hiperaldosteronismo será el de su causa (quirúrgico en los tumorales) y cuando no sea suficiente o posible dicho tratamiento se utilizarán: espironolactona (antagonista de receptores de aldosterona) o inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina en los hiperaldosteronismos secundarios

5.3. Síndromes hiperandrogénicos de origen suprarrenal.

Aparecen por una producción excesiva de andrógenos débiles (DHEAS o dehidroepiandrosterona-sulfato, que es el andrógenos suprarrenal por excelencia, y la 4-androstenodiona o 4A) que se transforman en los tejidos extraglandulares en testosterona reforzando sus efectos androgénicos.

Etiología

Los hiperandrogenismos en la mujer suelen ser de origen ovárico, no suprarrenal.

Cuando son de origen suprarrenal, su causa es un **adenoma** (generalmente asociados a S. Cushing), **carcinoma** (raros) o **por hiperplasia suprarrenal congénita** por defectos enzimáticos en la síntesis de corticoides. Al faltar estas enzimas se dificulta la síntesis de cortisol, acumulándose 17-hidroxiprogesterona y DHEAS (falta la enzima P450_{c21} o 21 hidroxilasa en el 95% de los casos, pero pueden faltar otra como la 11 hidroxilasa o P450_{c11}). Es el trastorno suprarrenal más frecuente en la infancia con herencia autosómica recesiva.

Clínica

Los casos más leves y frecuentes se caracterizan por presentar hirsutismo, acné y oligomenorrea en la mujer adulta, tras la adolescencia.

Casos más graves (y raros) son más precoces, con virilización en la infancia de la niña, o de pubertad precoz en el varón. Hay incluso casos desde el nacimiento asociados a la presencia de genitales externos ambiguos en la niña y a la presencia de insuficiencia suprarrenal aguda y pérdida aguda grave de sales en ambos sexos que puede llevar a la muerte en las primeras semanas de vida si no se aportan suplementos de corticoides.

El diagnóstico diferencial del hirsutismo y virilización en la mujer incluye causas ováricas (ovarios poliquísticos, tumores) y causas suprarrenales (S. de Cushing, tumores).

El tratamiento es el de la causa en los tumores. En las hiperplasias consiste en la administración a baja dosis de prednisona (de elección) o hidrocortisona (en niños) para inhibir la secreción de ACTH por la hipófisis que evite la hiperplasia de las suprarrenales y por tanto el acúmulo de metabolitos androgénicos.

5.4 Médula suprarrenal.

Está formada por tejido cromafín, se trata de células de origen neural productoras de adrenalina, noradrenalina y dopamina. Tienen funciones fundamentalmente metabólicas (hiperglucemia, lipólisis, movilización de aminoácidos) y cardiocirculatorios (aumento del gasto cardiaco, hipertensión sistólica)

5.4.1. Feocromocitoma.

Se trata de un tumor de médula suprarrenal productor de catecolaminas, generalmente noradrenalina asociada o no a adrenalina. Clínicamente se caracteriza por **hipertensión arterial** sistólica y diastólica grave, mantenida (30% de los casos) o paroxística (60%). El 90% de los pacientes además presentan la clásica triada de **cefaleas, sudoración y palpaciones**. Es frecuente la hipotensión ortostática. Otros síntomas **menos frecuentes** son dolor torácico o abdominal, debilidad, arritmias e intolerancia a la glucosa.

Debe **sospecharse** su existencia ante la aparición de síntomas característicos, de HTA grave en individuos jóvenes que no responden a tratamiento o cuando existen antecedentes de MEN.

El diagnóstico se basa en las determinaciones en orina de 24 horas de metabolitos de catecolaminas: ácido vanilmandélico, metanefrinas o catecolaminas totales, que estarán aumentados. Se puede confirmar mediante pruebas de supresión con clonidina (alfa-adrenérgico central que disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina en los individuos normales, y no lo hace en los pacientes con feocromocitoma). Las pruebas de estimulación están en desuso por peligrosas. El tratamiento consiste en

la cirugía, con una preparación preoperatoria basada en bloqueadores alfa-adrenérgicos (fenoxibenzamina, doxazocina o prazosín) y posteriormente se puede plantear el uso de bloqueantes betaadrenérgicos (propranolol).

Si el tumor es inoperable o la resección no es total (carcinomas) se hará un tratamiento con quimioterapia y bloqueo alfa, asociado si procede a bloqueo betaadrenérgico permanentes.

5.5. Incidentomas suprarrenales

masa que se descubre en la glándula suprarrenal en una exploración abdominal dirigida a cualquier otro órgano distinto a las adrenales. Sólo debemos recurrir a la cirugía en caso de que el tumor sea maligno o tenga producción hormonal, por lo que hay que estudiar toda posible secreción adrenal y hacer imágenes del tumor, sobre todo en la TC que es la exploración más indicada. Un tumor que tenga un tamaño superior a 5 ó 6 cms o que crece desmesuradamente es altamente sospechoso de que sea maligno. En casos muy seleccionados la punción para citología (PAAF) puede ayudar.

6. Alteraciones endocrina múltiples

6.1. Tumores endocrinos múltiples. (MEN).

Afectación tumoral de transmisión familiar autosómica dominante que afecta a varios órganos endocrinos.

- **MEN I** (Síndrome de Wermer). Asociación de adenomas en las tres glándulas que empiezan por “p” (pituitaria, paratiroides y páncreas):

- Tumores hipofisarios (adenohipófisis): prolactinoma; acromegalia; S. de Cushing.
- Hiperparatiroidismo.
- Tumores pancreáticos, el más frecuente es el gastrinoma (S. de Zollinger-Ellison), insulinoma, glucagonoma, etc.

- **MEN II.** Se basa en la existencia de carcinoma medular de tiroides más otro tumor endocrino que suele ser el feocromocitoma. Existen dos modalidades:

- **MEN IIa:** sin neuromas mucosos
- **MEN IIb:** con neuromas mucosos múltiples y hábito marfanoide.

6.2. Síndromes pluriglandulares autoinmunes

Son cuadros de deficiencia hormonal múltiple de causa autoinmune, que cursa con destrucción de las glándulas implicadas. Los dos síndromes poliglandulares autoinmunes mejor caracterizados son:

Tipo 1 o S. de Wermer: Aparece desde la infancia y asocia Enfermedad de Addison, moniliasis mucocutánea crónica e hipoparatiroidismo.

Tipo 2 o S. de Smidt: Aparece más tarde en la vida y asocia Enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o Enfermedad de Graves-Basedow) y diabetes mellitus tipo 1.

Cualquiera de estos cuadros puede asociar otras enfermedades autoinmunes (anemia perniciosa, miastenia gravis, menopausia precoz,...)

7 GONADAS

7.1. El fallo ovárico precoz

Es el hipogonadismo hipergonadotrófico, que se caracteriza por amenorrea, hipoestrogenemia y elevados niveles de gonadotrofinas antes de los 40 años, debido al fallo de la función ovárica, que generalmente es permanente. Sus causas pueden ser genéticas (S. de Turner), alteraciones anatómicas (problemas en la formación del conducto de Müller), enzimáticas (hiperplasia adrenal congénita por déficit de 17 hidroxilasa, galactorseemia), hormonales (S. Ovarios poliquísticos, tumores ováricos), autoinmunes, traumática o quirúrgica. Si el problema de base no tiene un tratamiento etiológico es necesario una terapia hormonal sustitutiva con estrógenos asociado a progestágenos para evitar el hipoestrogenismo que llevaría a osteoporosis, envejecimiento de piel, alteración del perfil lipídico y aumento del riesgo cardiovascular, entre otros

7.2. El S. de ovarios poliquísticos

El síndrome de ovarios poliquísticos es una anovulación crónica asociada a hiperandrogenismo, con una presentación clínica heterogénea. La obesidad aparece en el 40 al 50% de las pacientes. Más frecuente (aunque tampoco constante) es la aparición de hirsutismo, alteraciones menstruales (oligomenorrea,

sangrados intempestivos y ocasionalmente amenorrea) e infertilidad. Se puede asociar hiperprolactinemia y galactorrea. Los ovarios son de tamaño grande, aunque a veces son normales, y tienen un número de folículos inmaduros entre 5 a 8 mm de tamaño en número mayor de 5 en cada ovario, lo que puede ser apreciado por ecografía y RNM. Por su tamaño pueden pasar desapercibidos en la ecografía. Estas pacientes tienen una resistencia a la acción de la insulina, que podría aumentar la actividad del enzima P450-17OH a nivel ovárico, que interviene en la síntesis de andrógenos.

7.3. Anomalías de la diferenciación sexual. Ver esquema

8 DISLIPEMIAS.

8.1 Metabolismo de las lipoproteínas.

Los lípidos son sustancias necesarias para el organismo humano: tienen función energética y estructural, forman parte de las membranas celulares y son necesarias en la síntesis de hormonas esteroideas. Son sustancias insolubles en agua por lo que necesitan unirse a complejos proteicos que aseguran su solubilidad, dando lugar a las **lipoproteínas** que se clasifican en función de su densidad en:

- **Quilomicrones (Qm).** Son partículas de alto contenido lipídico, fundamentalmente triglicéridos, y pocas proteínas. Son las lipoproteínas originadas en la pared intestinal para transportar las grasas procedentes de la dieta hacia los tejidos y el hígado. Se habla de Quilomicrones residuales (Qr) cuando éstos han cedido gran parte de sus triglicéridos a los tejidos y contienen fundamentalmente colesterol y proteínas (apo E). Su destino es el hígado.
- **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).** Están constituidas por triglicéridos y en menor cantidad colesterol, producidas por el hígado y tienen mayor riqueza proteica.
- **Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).** Paso metabólico intermedio entre las lipoproteínas de muy baja y las de baja densidad.
- **Lipoproteínas de baja densidad (LDL).** Formadas fundamentalmente por colesterol procedente de las VLDL una vez han cedido triglicéridos a los tejidos, son sintetizadas por el hígado y un 20% de proteínas (casi exclusivamente apoproteína B100). Su función es el aporte de colesterol a los tejidos.
- **Lipoproteínas de alta densidad (HDL).** Formadas por colesterol y proteínas al 50%. Su función es el transporte de colesterol desde las células periféricas al hígado. “Lleva al hígado el sobrante de colesterol”.
- **Lipoproteína a (Lp-a).** Se trata de una molécula aterógena parecida al LDL pero modificada, muy similar al plasminógeno. Se sabe que se sintetiza en hígado y no se conocen bien sus funciones.

La mayor parte de la **grasa dietética** la forman los triglicéridos (TG) y en mucha menor cantidad de colesterol. Los TG son hidrolizados por la lipasa pancreática formando ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos de cadena corta (menos de 12 carbonos), pasan directamente a la circulación portal y los de cadena larga son transformados por los enterocitos, en triglicéridos endógenos, pasando a sangre en forma de Qm. Estos triglicéridos serán utilizados para almacenamiento en tejido adiposo o para obtener energía. Los Qm ceden sus triglicéridos a las células por la acción de la **lipoproteínlipasa (LpL)**, transformándose en **quilomicrones residuales (Qr)**. Gracias a su alto contenido en apo E, los Qr son captados por receptores específicos de apo E en el hígado.

La **síntesis endógena de colesterol** está mediada por la HMG-CoA reductasa, fundamentalmente en el hígado. El hígado es el principal productor del organismo de colesterol y triglicéridos endógenos. Éstos junto con la apoproteína B100 forman las moléculas de VLDL. La VLDL a su paso por los tejidos va perdiendo triglicéridos y transformándose en IDL primero, y después en LDL. Ésta será la molécula encargada de aportar colesterol a las células del organismo.

La **LDL circulante** es reconocida por receptores específicos para la LDL en la superficie de las células periféricas que captan el colesterol de su molécula. Hay circunstancias patológicas que modifican la estructura de la LDL oxidándola o glicosilándola (por ejemplo la diabetes mellitus), Estas LDL modificadas son captadas más ávidamente por macrófagos, dando lugar a células espumosas. Las células espumosas están implicadas en la aterogénesis. Este colesterol almacenado de forma anormal por los tejidos periféricos es captado por las HDL que se encargan de transportarlo al hígado. El hígado es el único tejido capaz de eliminar colesterol del organismo mediante la síntesis de ácidos biliares. (Esquema).

8.2 Factores de riesgo cardiovascular

La hipercolesterolemia, el tabaquismo y la hipertensión arterial, son los principales factores de riesgo cardiovascular. Otros aparecen en la tabla.

Se ha definido el nivel ideal de colesterol total **por debajo de 200 mg/dl**. El 20% de la población española mayor de 20 años tiene cifras de colesterol total superiores a 250 mg/dl y el 50% superiores a 200mg/dl. Sin embargo, aunque las cifras poblacionales medias de colesterol total en España son moderadamente altas, nuestra morbilidad por cardiopatía isquémica es baja con respecto a otros países occidentales.

Aunque a nivel poblacional se toma en consideración el nivel de colesterol total como indicador de riesgo cardiovascular, a nivel individual, el colesterol transportado por LDL (**LDL-col**) es el mejor predictor de riesgo coronario. Por otra parte el colesterol transportado por proteínas de alta densidad (**HDL-col**) es un factor protector cardiovascular independiente: Aumenta el riesgo cardiovascular con niveles inferiores a 35 mg/dl en varones y 42 mg/dl en mujeres y lo disminuye por encima de 60 mg/dl en ambos sexos.

El **cociente de riesgo de Castelli** (colesterol total/HDL-c) se utiliza como predictor en hipercolesterolemias leves o moderadas, debe ser menor de 5,

La hipertrigliceridemia (**TG>200 mg/dl**), no se considera factor de riesgo cardiovascular, aunque lo es indirectamente por asociarse a bajos niveles de HDL-c. La hipertrigliceridemia puede producir pancreatitis, sobre todo si sube de 1000 mg/dl.

8.3 Clasificación de las hiperlipemias.

La **clasificación clásica fenotípica de Frederikson** se basa en el aspecto del suero después de su ultracentrifugación y en el desplazamiento electroforético de las distintas lipoproteínas (Esquema).

La **clasificación terapéutica o simplificada**, que permite la aproximación terapéutica de forma práctica en la clínica:

- **Hipercolesterolemia.** Aumento de colesterol total (>200 mg/dl) con TG normales (<200 mg/dl.).
- **Hipertrigliceridemia.** Aumento de triglicéridos (>200 mg/dl) con colesterol total normal. (<200 mg/dl)
- **Hiperlipemia mixta.** Aumento de colesterol total (>200 mg/dl) y TG (>200 mg/dl).

La **clasificación etiopatogénica**, es la que se tiende a usar

- **Hiperlipemias primarias.** No hay otra enfermedad que justifique la aparición de hiperlipemia.
 - **Hiperlipidemia primaria familiar**
 - **Hiperlipemia primaria esporádica**
- **Hiperlipemias secundarias.** Existe otra patología o factor desencadenante de la hiperlipemia (obesidad, diabetes, ingesta etílica, anovulatorios o hipotiroidismo). En muchas de ellas además del factor precipitante suele haber como base, un defecto metabólico que origina la hiperlipemia.

8.4 Hiperlipemias primarias.

- **Hipercolesterolemias:**
 - Hipercolesterolemia poligénica (80% de las hipercolesterolemias primarias)
 - Hipercolesterolemia familiar monogénica o monocigótica
 - Apoproteína B100 defectuosa familiar
 - Hiperalfalipoproteinemia familiar (aumento de HDL-col).
- **Hipertrigliceridemias.**
 - Hipertrigliceridemia familiar.
 - Déficit familiar de lipoproteín lipasa.
 - Déficit de Apo CII.
 - Hiperlipemias mixtas.
 - Disbetalipoproteinemia familiar.
 - Hiperlipemia familiar combinada.

Existen diferencias clínicas y pronósticas que nos permiten diferenciarlas (Esquemas)

8.5 Hiperlipemias secundarias.

Hipercolesterolemia (fenotipo IIa).

– El **hipotiroidismo**, es una causa frecuente de hipercolesterolemia a veces también de aumento de triglicéridos (IIb).

– **Síndrome nefrótico.**

– **Colestasis.**

- **Hipertrigliceridemia.**

– La alteración lipídica más frecuente de la **diabetes mellitus** es el aumento de VLDL (y de TG) junto a disminución de HDL, sobre todo cuando no existe un correcto control metabólico. Por otra parte la hiperglucemia produce glucosilación de la LDL y aumenta la proporción de LDL pequeñas y densas que son especialmente aterógenas.

– **Obesidad.**

– Ingesta excesiva de **alcohol**, tanto por aumento de VLDL como de Quilomicrones.

– **Insuficiencia renal crónica.** Aumenta los triglicéridos y disminuye el HDL-c además de aumentar las IDL y los quilomicrones residuales con alto poder aterogénico.

- **Hiperlipemia mixta con aumento de colesterol y triglicéridos.**

– **Diabetes mellitus,**

– **Obesidad.**

– Los pacientes con predisposición genética a padecer **disbetalipoproteinemia** necesitan una causa desencadenante como la Diabetes mellitus, hipotiroidismo u obesidad para que se manifieste clínicamente una hiperlipemia tipo III.

- **Hiperlipemias inducidas por fármacos.**

Estrógenos. Producen aumento de VLDL y HDL y disminución de LDL-c. Aumentan la morbilidad cardiovascular, más por su poder trombogénico que por su capacidad aterogénica.

Progestágenos. Producen aumento de LDL-c, por lo que su utilización conjunta con estrógenos en terapia hormonal sustitutiva neutraliza el efecto beneficioso de los estrógenos en el perfil lipídico.

Antihipertensivos: Diuréticos tiazídicos (Aumento de triglicéridos y colesterol. Dicho efecto es menos intenso en los diuréticos de asa), Betabloqueantes (Aumento de triglicéridos y disminución de HDL-c. menos manifiesto si el beta-bloqueante es más cardioselectivo), Alfabloqueantes (Producen aumento de HDL-c y disminución de LDL-c y triglicéridos). El resto de hipotensores no afectan el perfil lipídico.

8.6 Diagnóstico de una hiperlipemia.

El diagnóstico se basa en obtener niveles de colesterol (para el que no es necesario el ayuno), triglicéridos o ambos, superiores a 200 mg/dl. en **al menos dos ocasiones** separadas por dos o tres semanas. El LDL-c se puede determinar habitualmente a través de la **fórmula de Friedewald**, que no puede aplicarse si los TG > 300 mg/dl:

$$\text{LDL-c} = \text{COLtotal} - (\text{HDL-c} + \text{TG} / 5)$$

No se recomienda la determinación sistemática de triglicéridos ni de hipercolesterolemia, sino la **detección oportunista** de casos, cuando se produzca un contacto con los servicios de atención primaria, antes de los 35 años en varones y los 45 años en mujeres; y a partir de esta edad seguir con determinaciones de colesterol total cada 5 o 6 años hasta los 65. En ancianos de más de 65 años sin mediciones previas se hará un colesterol total sin necesidad de repetirlo posteriormente. Cuando los recursos sean limitados, se establecerá una **estrategia de riesgo**, siendo prioritaria la determinación de colesterol en varones entre 35 y 65 años.

Además de la detección oportunista, **se recomienda la determinación de colesterol total, HDL-c, TG y LDL-c** cuando existen:

– Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o hiperlipemia.

– Signos o síntomas de hiperlipemia (pancreatitis, xantomas)

– Otros factores de riesgo cardiovascular: diabetes, HTA, obesidad, tabaquismo.

Cuando en **una primera determinación** se encuentra un colesterol total superior a 200 mg/dl se recomienda **una segunda medición**, esta vez acompañado de HDL-c, Triglicéridos y LDL-c. Si se

confirma la hiperlipemia es necesario primero conocer la existencia de **otros factores de riesgo cardiovascular**, descartar que se trate de una **forma secundaria a otra patología** y por último hacer un **estudio de los familiares** más cercanos para despistar la existencia de agregación familiar.

8.7 Tratamiento.

El objetivo terapéutico de la hiperlipemia es reducir la morbimortalidad cardiovascular. Por tanto, será tanto o más importante que las cifras de lípidos, el tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular.

La **prevención primaria** cuando aun no han aparecido manifestaciones clínicas de aterosclerosis (cardiopatía isquémica u otra vasculopatía aterosclerótica como claudicación o A.C.V.);

La **prevención secundaria**, cuando ya han aparecido dichas manifestaciones, en cuyo caso el tratamiento será más enérgico. La reducción de los niveles de colesterol se correlaciona con una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica incluso después de haber padecido clínica de cardiopatía isquémica, produciéndose tanto la detención como la regresión de las placas de ateroma.

Existen distintas recomendaciones terapéuticas por distintas sociedades médicas, nacionales e internacionales (Esquemas), con pequeñas diferencias de criterio.

8.7.1 Tratamiento no farmacológico.

Evitar factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sobrepeso, sedentarismo, HTA, etc).

La **dieta** es el principal factor exógeno que influye en los lípidos plasmáticos.

Por otra parte la **oxidación de las LDL** aumenta su capacidad aterogénica. La ingesta de nutrientes con acción antioxidante tiene un efecto preventivo del proceso aterogénico. Son sustancias antioxidantes el ácido ascórbico, los flavonoides y los carotenos.

Podremos recomendar como "**dieta cardiosaludable**" OMS (1990) y American Heart Association (2000):

Hidratos de carbono: >55% de Kcal totales (sobre todo los hidratos complejos)

Proteínas: 10-15%. "

Grasa total: <30%. "

Grasa Saturada: <10%. "

Grasa Monoinsaturada: 15-20%. "

Grasa Poliinsaturada: 3-10%. "

Colesterol: <300 mg/día.

Fibra abundante >27 gr/día

sal < 2,4 gr/día (una cucharadita de sal)

Ingesta abundante de fruta (antioxidantes)

Alcohol <30 gr (<300 ml de vino).

Calorías totales necesarias para alcanzar y mantener el peso ideal, (IMC<25% en mujeres y < 27% en hombres).

- **Composición de la dieta recomendada en la hipercolesterolemia.**

En general las dietas ricas en grasas saturadas (cadenas con ácidos grasos carentes de dobles enlaces entre sus C) y colesterol aumentan los niveles de colesterol total y LDL-colesterol. Como dichas grasas se encuentran en las grasas animales (grasa de la leche, embutidos, yema de huevo, vísceras, etc), se han de limitar dichos alimentos. Los ácidos grasos insaturados (contenidos en grasas vegetales, como el aceite de oliva y girasol).

La **ingesta moderada de alcohol** (menos de 40 gr/día en hombres y 24 gr/día en mujeres), produce aumento de HDL-c, además en el caso concreto del vino tinto que contienen flavonoides y polifenoles con efectos antioxidantes.

El **tabaco** tiene un efecto aterogénico directo, y produce aumento de colesterol total LDL-c y triglicéridos, así como disminución de HDL-c. Es recomendable el abandono del tabaco. También lo es estimular la realización de **ejercicio físico**, que produce elevación de HDL-c, ayuda a mantener el peso corporal, y disminuye la resistencia a la insulina y la tensión arterial, por lo que controla otros factores de riesgo cardiovascular.

- **Composición de la dieta recomendada en la hipertrigliceridemia**

La restricción lipídica incluye en este caso también las grasas de origen vegetal. Las grasas del pescado azul en cambio son recomendables. En estos pacientes hemos de restringir el alcohol, que favorece la síntesis de VLDL hepáticas.

8.7.2 Fármacos.

La decisión de usar hipolipemiantes, depende tanto o más del riesgo cardiovascular del paciente que de sus niveles absolutos de lípidos en sangre. Siempre **precedido de un tratamiento dietético** correcto que se mantendrá al menos 6 meses. Se iniciará tratamiento farmacológico directo, acompañado de dieta, en pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, como prevención secundaria de alto riesgo o hiperlipemias familiares con alto riesgo aterogénico (Hipercolesterolemia familiar monogénica, Hiperlipemia familiar combinada y Disbetalipoproteinemia)

Los fármacos hipolipemiantes no se emplearán en **el embarazo** ni en **la infancia**, excepto las resinas de forma excepcional.

Cuando no se alcanzan objetivos con un fármaco es preferible **asociar** dos o más de diferente mecanismo de acción, que aumentar las dosis, con ello se evita mayor incidencia de efectos secundarios.

Los fármacos no son útiles en la hiperquilomicronemia (sólo es eficaz la dieta), ni en la hipercolesterolemia familiar homocigota (sólo son eficaces la plasmaféresis y trasplante hepático).

- **Fibratos.**(gemfibrocilo; bezafibrato y fenofibrato).

Mecanismo de acción. Inhiben la síntesis hepática de VLDL y fomentan la acción de la lipoproteína lipasa aumentando la captación de TG por los tejidos periféricos. Por tanto su indicación fundamental es la hipertrigliceridemia. Han demostrado su efectividad en disminuir la mortalidad por cardiopatía isquémica, tanto en prevención primaria como en secundaria. En la actualidad no se recomienda el clofibrato, a raíz de un estudio que demostraba un aumento de mortalidad total por cáncer y otros problemas gástricos.

Efectos secundarios. En general, leves, de carácter digestivos (dispepsia, diarrea, dolor abdominal). Otros problemas son más raros (mialgias; miositis; prurito; aumento de la incidencia de litiasis biliar).

Contraindicaciones. Hipersensibilidad a los mismos. Antecedentes de litiasis biliar, hepatopatías activas. Embarazo, lactancia.

Precauciones. Potencian los efectos de anticoagulantes y antidiabéticos orales. Hay que ajustar dosis en insuficiencia renal. Asociados a estatinas hay riesgo de rabiomiolisis.

- **Estatinas o inhibidores de la HMG Co-A reductasa** (lovastatina, simvastatina, fluvastatina, cerivastatina, pravastatina, etc.)

Mecanismo de acción. Inhibición competitiva reversible de la HMG Co-A reductasa, enzima implicada en la síntesis endógena de colesterol. Al disminuir la síntesis de colesterol, las células deben aumentar su captación de colesterol desde la sangre mediante aumento de receptores de LDL-c, con la consiguiente disminución del LDL-c plasmático. Son los fármacos reductores de LDL-c más potentes que existen, por lo que su indicación fundamental es la hipercolesterolemia. Han demostrado su efectividad en disminuir la mortalidad cardiovascular tanto en prevención primaria, como en secundaria. Son los de primera elección en la prevención secundaria de cardiopatía isquémica, sobre todo en pacientes con LDL-col elevada.

Efectos secundarios. Poco frecuentes. Entre ellos los que afectan al SNC (cefaleas, vértigos, insomnio); y los digestivos. Los más graves son la hepatotoxicidad reversible y la miositis, que en los casos más extremos puede provocar rabiomiolisis.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al producto. Embarazo y lactancia. Infancia. Historia de miopatía. Insuficiencia hepática grave.

Precauciones. La asociación con fibratos y ciclosporina aumenta el riesgo de miopatía. La insuficiencia renal, la hepática leve o el hipotiroidismo favorecen la aparición de miopatías.

- **Resinas fijadoras de ácidos biliares:** colestiramina, colestipol.

Mecanismo de acción. Impiden la reabsorción de ácidos biliares en intestino, eliminándolos por heces. Ante la necesidad de mayor síntesis de ácidos biliares, el hígado capta colesterol circulante procedente de las LDL, también aumenta ligeramente la producción de VLDL.

Están **indicados** en el tratamiento de la hipercolesterolemia y han demostrado su utilidad tanto en prevención primaria, como secundaria. Su eficacia para disminuir los niveles de LDL es menor que las estatinas, pero su asociación a las mismas potencian su acción.

Efectos secundarios. En general son leves y todos ellos digestivos: estreñimiento, esteatorrea, dolor abdominal, ocasionalmente elevación transitoria de las transaminasas.

Contraindicaciones. Estreñimiento pertinaz, diverticulosis. Disbetalipoproteinemia (tipo III) e hipertrigliceridemias mayores de 500 mg/dl,

Precauciones. Disminuye la absorción de vitaminas y fármacos liposolubles, digoxina, tiroxina, tiacidas, betabloqueantes, fenobarbital, tetraciclinas, hierro, salicilatos, ac. fólico y dicumarínicos. Habrá de valorarse el uso de suplementos de vitaminas liposolubles y ácido fólico de la dieta, sobre todo en niños

- **Otros menos usados:**

- **Ácido nicotínico.**: Parece inhibir la lipólisis en el tejido graso y la síntesis de VLDL en hígado, con la consiguiente disminución de VLDL y LDL plasmáticos. El más frecuente efecto secundario es la rubefacción, también las manifestaciones digestivas y la recidiva de úlcus péptico. Contraindicado en Diabetes Mellitus, úlcus péptico, alteraciones de la coagulación e hiperuricemia.

- **Probucol:** Aumenta el catabolismo de LDL y la excreción biliar de ácidos biliares. Disminuye la LDL plasmática y en mayor cuantía la HDL. No está demostrado su eficacia en prevención de cardiopatía isquémica.. Entre sus efectos secundarios mas característicos están las arritmias. Contraindicado en el embarazo, infarto de miocardio reciente, arritmias y miocardiopatías.

- **Asociaciones de fármacos.**

Resinas con Estatinas: alcanzan las mayores reducciones de LDL-col (hasta un 60%) y son seguras en asociación.

Resinas con Fibratos: producen reducciones de LDL hasta un 35% con descenso de VLDL siempre que las cifras de triglicéridos no sean muy altas (>500 mg/dl).

Estatinas-Fibratos: es útil en el tratamiento de la hiperlipemia familiar combinada, que no responde a otros tratamientos, pero aumenta el riesgo de miopatía, por lo que requiere una estrecha vigilancia clínica y de enzimas musculares. No indicada en atención primaria.

9 Nutrición.

Alimentación es el proceso **voluntario** de aportar sustancias imprescindibles al organismo para mantener la vida, dichas sustancias son los alimentos.. **Nutrición** es la forma en que el organismo transforma y asimila los alimentos. Tiene tres funciones fundamentales: aporte de energía, aporte de sustancias estructurales necesarias para el crecimiento y reparación celular, y aporte de sustancias reguladoras del metabolismo. La nutrición es un proceso **involuntario**, por lo que no puede ser educable. El **Estado de nutrición**. es el resultado del balance entre ingesta, necesidades y consumo de nutrientes. Los **Alimentos**.son productos naturales o transformados, que contienen una serie de sustancias químicas necesarias para el organismo, denominados nutrientes. Los **Nutrientes** son sustancias elementales que aportan al organismo energía, material estructural o resultados del metabolismo.

9.1 Requerimiento energético. Necesidades en nutrientes

El individuo, necesita un aporte de nutrientes y por lo tanto de energía mínimo para sobrevivir. Se habla de **metabolismo basal**, al consumo mínimo de energía en un individuo en reposo y ayuno; un adulto sano tiene un metabolismo basal de 1 kcal/kg/hora. El gasto calórico real es mayor y depende de la edad (mayor en niños, adolescentes, embarazo), del sexo, y de la actividad física.

El **aporte energético total** de una dieta se hace en base a diferentes nutrientes, sus características y necesidades se resumen a continuación:

9.1.1 Hidratos de carbono.

Su función más importante es la de suministrar energía al individuo (4 kcal/gr). Existen dos tipos de hidratos de carbono:

- **Simple** (mono y disacáridos) de absorción rápida, aportan energía de manera inmediata, y **Complejos o polisacáridos** de absorción lenta que aportan energía de reserva (almidón y glucógeno). Entre los polisacáridos de la dieta existen unos cuyos enlaces no pueden ser hidrolizados por las enzimas digestivas (**fibra dietética**). Se habla de **fibra insoluble** (celulosa) cuando no puede ser digerida por las enzimas digestivas ni las bacterias del colon, absorbe agua aumentando el volumen de las heces y acelerando el tránsito intestinal. La contienen fundamentalmente los cereales integrales. **La fibra soluble** no es digerida por las enzimas intestinales, pero sí por las bacterias del colon, retiene agua, enlentece el vaciamiento gástrico, enlentece la absorción de monosacáridos y reduce el LDL-c. Aumenta el volumen fecal y produce gas en la luz intestinal. La contienen las legumbres, verdura y de forma purificada se utilizan los suplementos de pectinas, gomaguar, y agar, etc.. Las dietas pobres en fibra se han relacionado con el cáncer de colon, recto y la diverticulosis. Los hidratos de carbono **forman parte** esencial de los

cereales, legumbres, tubérculos y en menor proporción de verduras y frutas.

9.1.2 Grasas.

Aportan 9 kcal/gr, siendo su función fundamental la de almacén energético. Se clasifican en :

- **Triglicéridos** (formados por ácidos grasos unidos al glicerol): **Los ácidos grasos** pueden ser:
 - **Ácidos grasos saturados** de procedencia animal (carne y leche), no tienen dobles enlaces en su cadena. Provocan aumento de LDL-c, por tanto son aterogénicos.
 - **Ácidos grasos monoinsaturados**: el ácido oleico procedente del aceite vegetal como el de oliva. Tienen un solo doble enlace en su cadena, no aumenta el LDL-c y sí el HDL-c; antiaterogénico.
 - **Ácidos grasos poliinsaturados**, con más de un doble enlace en la cadena. Provocan disminución del colesterol total y LDL-c. Algunos de ellos son ácidos grasos esenciales (no sintetizables por el individuo) a partir de los cuales se sintetizan tromboxanos, prostaglandinas, etc, con propiedades antioxidantes, antiagregantes plaquetarios y necesarias en la respuesta inmunitaria. Se distinguen dos tipos según el lugar de la cadena donde tengan el primer doble enlace: los **omega 3** procedentes del aceite de pescado y los **omega 6** de aceites vegetales, ambos con propiedades antiaterogénicas.
- **Colesterol**. Necesario en la síntesis hormonal esteroidea. Es sintetizado sólo en tejidos animales. . Compuesto por un núcleo perhidrofenantreno, al que pueden adherirse ácidos grasos (colesterol esterificado)
- **Fosfolípidos**: formación de membranas celulares.

9.1.3 Proteínas.

Aportan 4 kcal./gr, aunque la función calórica-energética no es su función primordial, sino la estructural. El valor biológico de una proteína depende de la cantidad y proporción de los aminoácidos esenciales que contenga (metionina, triptófano, valina, fenilalanina, isoleucina, leucina y lisina). La proteína de más alto valor biológico (mejor asimilación) es la de la clara del huevo, la leche, carne y pescado. Aunque los cereales y legumbres son ricos en proteínas, éstas son de menor valor biológico por lo que deben mezclarse con otras proteínas para conseguir un aporte proteico adecuado. De aquí los problemas que pueden tener las dietas estrictamente vegetarianas, que se solucionan si se añaden productos ovolácteos.

9.1.4 Vitaminas y minerales.

Ambos carecen de valor calórico, pero son imprescindibles en diferentes procesos metabólicos, no pudiendo ser sintetizados por el organismo (son nutrientes esenciales). Se adquiere con los alimentos en pequeñas cantidades. Siempre que la dieta sea variada y suficiente, no suele haber carencias de vitaminas o minerales en la sociedad occidental, por lo que rara vez son necesarios los suplementos.

Las vitaminas se clasifican en **hidrosolubles** (grupo B, ácido fólico, niacina y vitamina c) y **liposolubles** (A, D, E, K)..

Ver tabla

Minerales

Existe un grupo de minerales cuya carencia sólo se da en situaciones de malnutrición grave o en pacientes con nutrición parenteral no suplementada (cinc, selenio, cobre, manganeso, cromo, fósforo, etc)..

Existen otros, también abundantes, que sólo ocasionan problemas de déficit en situaciones de aumento de eliminación por uso excesivo de diuréticos, como el sodio, potasio, magnesio o cloro.

Por último, existe otro grupo que sí puede ser deficitario y provocar manifestaciones clínicas frecuentes en atención primaria, como es el hierro .

Hierro. Elemento fundamental en la síntesis de hemoglobina, una alimentación equilibrada con el suficiente aporte de carne o hígado proporciona la cantidad suficiente para el organismo. También lo contienen otros alimentos como el pescado. El hierro se almacena en la médula ósea, donde participa en la síntesis de hemoglobina, aunque en la cadena respiratoria de todas las células del organismo hay enzimas que contienen hierro. Es transportado en la sangre mediante la transferrina. Su falta produce anemia, y no se manifiesta clínicamente hasta etapas avanzadas, en las que las reservas (determinables como ferritina) han desaparecido produciéndose anemia microhipocrómica. La ferropenia se produce principalmente por dos causas: pérdidas de sangre o aumento de las necesidades de hierro en embarazo y lactancia. En estas circunstancias hemos de suplementar hierro en forma de sales ferrosas (sulfuro ferroso), que se absorben más fácilmente, y sólo si no se toleran bien en forma proteínica. Se aconsejan dosis profilácticas de 60 mg de hierro elemental al día y de 120 mg en el tratamiento. En la anemia

ferropénica se calcula la cantidad de hierro elemental a administrar con la siguiente fórmula:

$$(\text{Déficit de hemoglobina} \times \text{Peso en kg} \times 2,2) + 1000 \text{ mg.}$$

9.1.5 Dieta equilibrada. Dieta mediterránea.

En los últimos años se han hecho diferentes estudios epidemiológicos sobre mortalidad cardiovascular y dieta, en ellos se habla de la **dieta mediterránea** como cardiosaludable. Son aspectos esenciales de esta dieta mediterránea: Moderación en el consumo de carnes a favor del consumo de pescado, sobre todo pescado azul (o graso) rico en ácidos grasos omega 3; Amplio consumo de cereales, legumbres, pasta, patata y arroz, verdura y fruta.; Condimentación de alimentos con aceite de oliva (monoinsaturados); Consumo moderado de vino con la comida.

9.1.6 Valoración del estado nutricional.

- **Exploración física:**

- **Índice de masa corporal, IMC o índice de Quetelet:** Índice útil para determinar la adiposidad del individuo y por tanto su grado de obesidad (Esquema)

- **Perímetro abdominal y el índice cintura-cadera:** La obesidad troncular (de predominio abdominal o androgénica “en manzana”) tiene relación con una mayor morbilidad cardiovascular que la subcutánea (ginecoide o “en pera”). La causa parece hallarse en que esta obesidad se debe a acúmulo de grasa visceral (relacionada con la aterogénesis). El acúmulo en el tejido subcutáneo es menos perjudicial. Por tanto un perímetro abdominal excesivo o una relación entre el diámetro de la cintura y el de la cadera elevado es perjudicial (mayor riesgo cardiovascular si aumenta de 1 en varones y de 0,8 en mujeres)

- **Otros parámetros** menos utilizados son el **peso ideal** (calculado en tablas), el **porcentaje de pérdida de peso** o la **medición de pliegues cutáneos** sobre todo tricípital (que refleja el contenido graso del tejido subcutáneo).

- **Exploraciones complementarias.**

- Determinación de **proteínas séricas** para hacer una aproximación a la pérdida de proteínas viscerales, son además reflejo de la capacidad de síntesis de proteínas por parte de un organismo en desnutrición: La **albúmina** es más lenta de formar y por tanto sus niveles bajos reflejan una desnutrición prolongada. La **prealbúmina, transferrina o fracción C3 del complemento** tienen un turnover más rápido, y sobre todo la primera se utiliza para el seguimiento de las nutriciones artificiales. Aunque la hipoproteïnemia refleja malnutrición, también aparece en el síndrome nefrótico o en la insuficiencia hepática.

- **Recuento de linfocitos y pruebas cutáneas de sensibilidad**, tienen la misma base que la determinación de proteínas y la misma cautela al interpretarlos.

- **Índice creatinina-altura**, mide las proteínas musculares y se basa en la relación entre la excreción de creatinina en orina de 24 horas y la altura .

9.1.7 Obesidad.

Se habla de obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC) es superior a 30. Su prevalencia es variable y se sitúa entre el 6-20% de la población adulta, más frecuente en mujeres de 40 a 50 años. En España la Sociedad española para el estudio de la obesidad estima que la prevalencia es del 19,9% entre los 25 y los 60 años (15,4% en hombres y 12,1% en mujeres.)

La obesidad es un factor de riesgo para el aumento de morbi-mortalidad: hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia respiratoria por síndrome de apnea del sueño, artrosis, litiasis biliar, hiperlipemia, etc, incluso se ha descrito aumento de incidencia de neoplasia de colon, próstata, vías biliares, mama o endometrio entre otras. Aumenta tres veces el riesgo de muerte súbita con respecto a no obesos. Es de destacar que el riesgo de morbimortalidad del individuo obeso es menor a mayor edad del mismo. En gran parte el exceso de morbi-mortalidad cardiovascular del obeso se podría explicar por el llamado **síndrome X o plurimetabólico**. Consiste en la asociación de la obesidad de tipo androide (troncular) con hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, aumento de VLDL y disminución de HDL con aumento de triglicéridos. La causa de este síndrome se encuentra en el hiperinsulinismo provocado por una resistencia a la insulina en tejido muscular, adiposo y hepático.

La mayor parte de las **obesidades son primarias** (sin causa desencadenante), en las que se han estudiado **factores de etiopatogénicos de riesgo** relacionados con ella:

- **Predisposición familiar** para la obesidad, incluso entre padres e hijos o gemelos monocigotos que han vivido separados. Dicha correlación es menor entre padres e hijos adoptados.
- A mayor **nivel socioeconómico**, mayor grado de obesidad en varones y menor en mujeres.
- **Factores psicológicos** como el estrés o la depresión desencadenan un aumento de la ingesta en

ciertos individuos.

- **Trastornos en los hábitos o el comportamiento alimentario.**
- **Factores orgánicos** como la cantidad de adipocitos del organismo o de tejido adiposo pardo.
- Existen unos **periodos críticos** que condicionan la cuantía del tejido adiposo adulto. La obesidad en estos periodos favorece la obesidad posterior, estos son el último trimestre de gestación, los dos primeros años de vida y el periodo puberal.
- En los últimos tiempos se estudia una proteína, **la leptina**, que en el ratón actúa como inductor de la saciedad, pero en humanos se desconocen sus funciones. Se sabe que es una proteína sintetizada por el tejido graso y que por lo tanto se relaciona con el índice de masa corporal. Se estima que puede actuar sobre el hipotálamo a través del péptido Y, con acciones sobre el apetito y el consumo energético.

La Obesidad secundaria a otras patologías representan sólo el 1-3%. Entre sus causas destacamos:

- **Síndrome de ovario poliquístico:** es la causa más frecuente de obesidad secundaria, clínicamente se manifiesta por la triada alteraciones menstruales (oligo-amenorrea), hirsutismo y obesidad, que afecta al 40-50% de los enfermos (no todas las enfermas son obesas). Se ha detectado una resistencia a la insulina en tejidos periféricos con hiperinsulinismo, que podría ser la causa tanto de la obesidad como del hiperandrogenismo.
- *Hipotiroidismo.*
- *Hiperfunción suprarrenal (S. Cushing).*
- *Insulinoma* (hipoglucemias que inducen a comer).
- *Hipogonadismo.*
- *Síndrome hipotalámico* (muy raros). Tumores, traumatismos, irradiaciones, etc.
- *Síndromes genéticos* que asocian obesidad con otras lesiones como retraso mental o dismorfias. Son por ejemplo el Síndrome de Prader-Willi, y de Laurence-Monn-Bield, etc.
- *Provocadas por fármacos*, los más importantes son los corticoides, antidepresivos tricíclicos, ciproheptadina, ocasionalmente los anovulatorios provocan ligero aumento de peso por retención hidrosalina.

Tratamiento.

Descartadas las causas secundarias el tratamiento recomendado en atención primaria es la **dieta hipocalórica** personalizada a las necesidades y posibilidades de cada paciente, equilibrada y basada en un menor aporte de grasas y de hidratos de carbono de rápida absorción. Se recomienda: 20-25% proteínas, 45-50% de H: de C., y menos del 30% de grasas. No debe ser menor de 800 kcal./día (aconsejable entre 1000 y 1500 Kcal dependiendo del ejercicio, sexo, etc). Se recomienda una pérdida de peso de 500-1500 gr. a la semana, con unos objetivos mensuales de pérdida de 4 a 6 Kg en los primeros meses, y algo menos en los meses siguientes, con objetivos a largo plazo.

El ejercicio físico ayuda a consumir calorías, impide la pérdida de masa muscular con la dieta y mejora el estado de ánimo del obeso, ayudando a mantener el peso perdido. Se recomienda ejercicio aeróbico a ser posible diario.

El **tratamiento farmacológico** para la obesidad no consigue éxito a largo plazo de forma generalizada, cuando no es fruto de efectos secundarios. Suele recomendarse la **fibra dietética** que aumenta la sensación de saciedad (aunque no demostrado a largo plazo) y mejora el hábito intestinal. Recientemente se ha introducido en el mercado un **inhibidor de la lipasa pancreática** (orlistat) que dificulta a nivel intestinal la lipólisis de parte de la grasa ingerida, lo que potencia la acción de la dieta hipocalórica. En un corto plazo se comercializará **la sibutramina**, un anorexígeno central. Tanto el orlistat como la sibutramina son indicación del Especialista en Endocrinología y Nutrición en casos muy concretos. En la **depresión o trastornos de ansiedad** estaría indicado el uso de fármacos específicos para esos problemas. El antidepresivo más usado en los trastornos de conducta alimentaria es la fluoxetina. La **dexfenfluramina** es un antiserotoninérgico que inhibe el apetito a nivel central, sin generar dependencia. Se ha retirado del mercado por la posibilidad de aumentar el riesgo de estenosis valvular cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA:

1. American Heart Association on line
2. Farreras Rozman. Medicina Interna. 13ª edición.
3. Gallo F. J. Manual del Residente de Medicina familiar y Comunitaria. 2ª edición. Programa nutricional.
4. Giustina A, et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85/2: 526-529
5. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª edición.
6. JAMA (ed. española) vol.2, nº9, 1993. Resumen del 2º NCEP.
7. López de la Torre M. Fisiopatología de las dislipoproteinemias. XII Curso para postgraduados. Sigüenza 1998.
8. Martín Zurro. 3ª edición, 1998.
9. Moreno Esteban B, Gargallo Fernandez M y Lopez de la Torre M. Diagnostico y tratamiento en Endocrinología. Diaz de Santos. Madrid 1994
10. Moreno Esteban B, Gargallo Fernandez M y Lopez de la Torre M. Diagnostico y tratamiento en Metabolismo. Diaz de Santos. Madrid 1997
11. SAE on line
12. SAMFYC. Dislipemias en medicina familiar.
13. SAMFYC. Nutrición en medicina familiar.
14. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998; 338/5: 297-306
15. SEMFYC. Guía de uso de los medicamentos en atención primaria.
16. SEMFYC. Recomendaciones Dislipemias. 1997.
17. Vazquez C, de Cos AI, Lopez-Nomdedeu C. Alimentación y Nutrición. Diaz de Santos. Madrid 1998
18. Williams Textbook of Endocrinology. 9th Edition. Philadelphia 1998.