
ENFERMEDADES ENDOCRINAS

SECCIÓN

2

SECCIÓN 2

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Módulo 1. Glándula suprarrenal

**Módulo 2. Glándulas tiroides
y paratiroides, hipófisis**

GLÁNDULA SUPRARRENAL

SECCIÓN 2 . MÓDULO 1

SECCIÓN 2

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

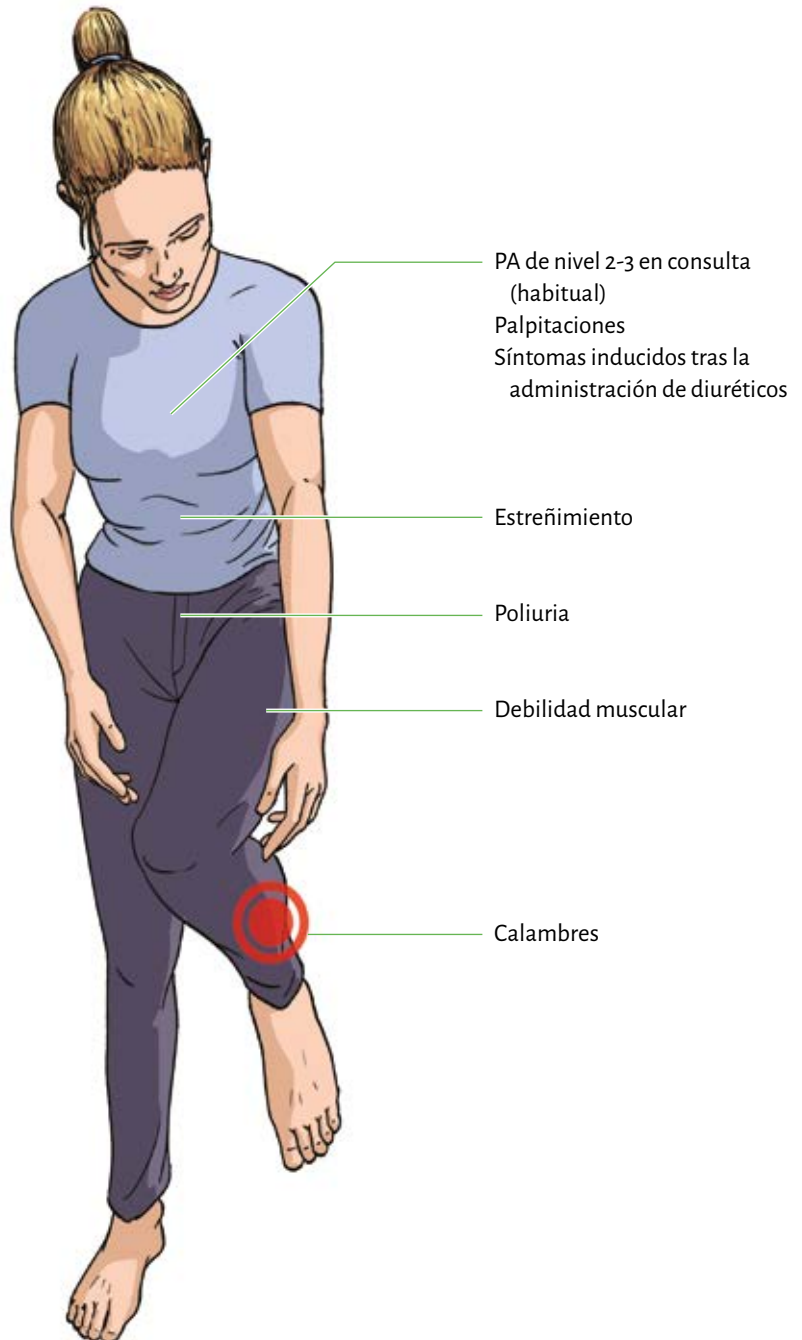
Módulo 1. Glándula suprarrenal

- Hiperaldosteronismo primario
- Hiperkortisolismo
- Feocromocitoma

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Sebastián Obregón

Magíster en Mecánica Vasculare Hipertensión Arterial por la Universidad Austral (Argentina). Médico por la Universidad Maimónides (Argentina) y especialista universitario en Medicina Interna y Cardiología por la Universidad de Buenos Aires (Argentina). Jefe del Centro de Hipertensión Arterial y Envejecimiento Vasculare del Hospital Universitario Austral en Pilar (Argentina). Director médico del Centro Médico Santa María de la Salud en San Isidro (Argentina).



Otros signos y síntomas

Edemas (formas secundarias)
Hipopotasemia
Alcalosis metabólica

DESCRIPCIÓN: El hiperaldosteronismo es un fenotipo de comportamiento hormonal caracterizado por la elevación de la concentración de aldosterona plasmática y la disminución de la concentración o de la actividad de la renina plasmática. Se describen dos situaciones clínicas denominadas “hiperaldoesteronismo primario” e “hiperaldoesteronismo secundario”, relacionadas con el origen de este aumento de aldosterona, cuyos mayores determinantes de síntesis y liberación en la corteza suprarrenal son la potasemia y la concentración de ACTH y de angiotensina II circulante.

Prevalencia

Al menos uno de cada diez hipertensos presenta hiperaldosteronismo primario. La proporción aumenta al 20% entre las personas con HTA resistente, y el porcentaje es aún mayor en centros de derivación.

Mecanismos fisiopatológicos

Al incrementarse la producción y liberación de aldosterona (y de glucocorticoides), los efectos son provocados por la interacción con el receptor de MNC:

- Aumento de la reabsorción de sodio en la nefrona distal (también en las glándulas sudoríparas y en el intestino).
- Aumento de la excreción de potasio.
- Aumento del volumen plasmático y del líquido extracelular.
- Aumento de la fibrosis cardíaca (también glandular y pulmonar).

Aspectos clínicos

El hiperaldosteronismo primario está determinado por la síntesis y la liberación aumentada de aldosterona de forma autónoma. Desde el punto de vista histopatológico, se debe a una hiperplasia adrenocortical, a un adenoma productor de aldosterona o a una combinación de ambos. En cambio, el aumento de angiotensina II en situaciones clínicas como la obesidad o el SAHOS puede provocar un aumento secundario de aldosterona, denominado “fenotipo de hiperaldosteronismo secundario”.

La HTA es la manifestación clínica común a los fenotipos bioquímicos del hiperaldosteronismo primario. La importancia del diagnóstico reside en el aumento significativo del riesgo de ACV (se multiplica 4 veces), de IAM (6 veces) y de FA (12 veces), en comparación con la HTA esencial. El hiperaldosteronismo primario se asocia con la HTA, pero menos de la mitad de los casos tienen hipopotasemia.

Otra causa de hiperaldosteronismo primario es el hiperaldosteronismo familiar, del que existen, al menos, tres tipos: de tipo I o aldosteronismo remediable por glucocorticoides; de tipo II, prácticamente indistinguible del hiperaldosteronismo primario, la causa hereditaria más frecuente, y de tipo III, caracterizado por hiperplasia bilateral y por el inicio temprano de la HTA con registros de PA muy elevados. Recientemente, se ha descrito el de tipo IV, con presencia adicional de deterioro neurológico y cognitivo.

Diagnóstico

Se recomienda el seguimiento conjunto con el especialista en HTA. La sospecha clínica de hiperaldosteronismo primario se basa en las situaciones de alta probabilidad (véase el algoritmo).

- 1— Si se cumplen los criterios de sospecha, determinar las concentraciones de renina y de aldosterona tras haberse interrumpido el uso de betabloqueantes, anticonceptivos o estrógenos (la concentración de renina puede estar disminuida). Se recomienda suspender el uso de antihipertensivos durante un período de tres a seis semanas y tratar la PA con verapamilo o doxazosina.
- 2— Asegurarse de que la dieta tenga un contenido normal de sodio (natriuresis de 24 h de 100-200 mEq) y medir la concentración de aldosterona en condiciones de potasemia normal (ideal ≥ 4 mEq/L) para evitar falsos positivos.
- 3— La medición debe realizarse temprano, dos horas después de que la persona se haya levantado y haya comenzado a deambular. La extracción debe hacerse luego de 5-15 min de reposo sentado.
- 4— Si la actividad de renina es baja (< 1 ng/mL/h, pero no $< 0,6$ ng/mL/h), se obtiene el cociente entre aldosterona y renina. Si está elevada, se puede descartar hiperaldosteronismo primario, salvo en caso de falsos positivos (uso de IECA/ARA-II/espironolactona/eplerenona).
- 5— Si el cociente es ≥ 20 , se realiza una prueba confirmatoria, por ejemplo, la infusión con 2 L de solución fisiológica infundida durante 4 h tras 1 h de reposo (si la aldosterona permanece elevada, se confirma el hiperaldosteronismo primario).
- 6— Ante el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, puede tipificarse anatómicamente para evaluar si el paciente es candidato al tratamiento quirúrgico (adrenalectomía unilateral).

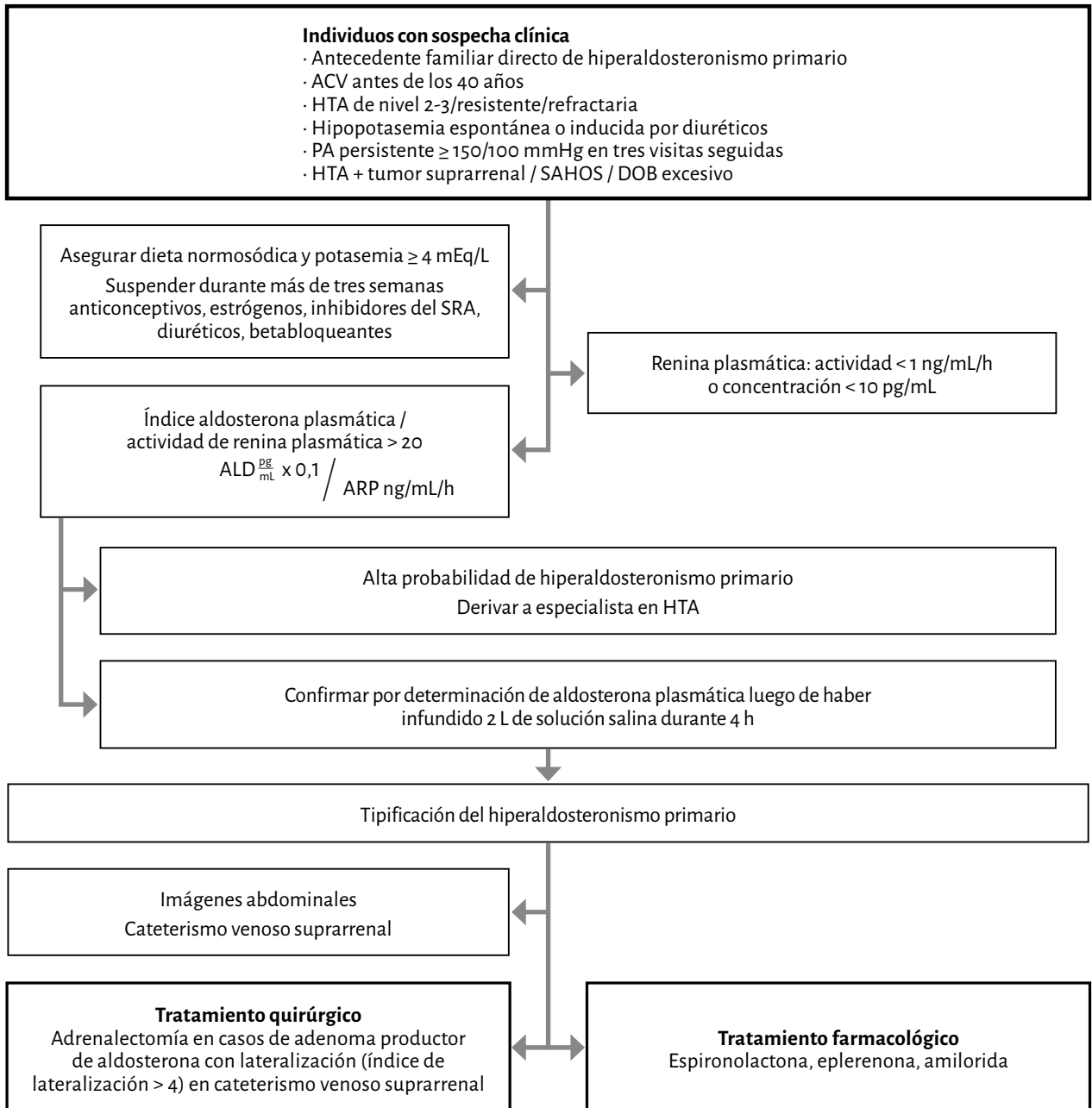
Tratamiento

En caso de hallarse un adenoma suprarrenal único (si es < 2 mm, es probable que sea un adenoma productor de aldosterona; si es ≥ 6 mm, es un probable carcinoma), se puede considerar el tratamiento quirúrgico. Antes de la cirugía se debe asegurar que la aldosterona aumentada en plasma se origina en un adenoma productor de aldosterona en la glándula suprarrenal con la toma de muestras venosas mediante un cateterismo venoso suprarrenal. Debe obtenerse un índice de lateralización > 4 .

Si no se elige la opción quirúrgica, se comienza el tratamiento farmacológico con dosis bajas de espironolactona (25-50 mg/d), eplerenona dos veces al día o amilorida si no se toleran los antagonistas del receptor de MNC. Se debe ajustar

la dosis cada cuatro semanas y controlar la concentración de potasio y la FG hasta lograr el control de la PA y un valor de actividad de renina plasmática > 1 ng/mL/h. Estas recomendaciones se esquematizan en el algoritmo.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



ARP: actividad de renina plasmática

JULIANA

(34 AÑOS)

Durante el último trimestre de su segundo embarazo, presenta registros de PA muy elevados. En el ECG previo, presenta signos de HVI. Es derivada a los dos meses al especialista en HTA para que la reevalúe y trate, ya que persiste en HTA de nivel 1 en la consulta, bajo tratamiento con tres fármacos. Refiere no presentar síntomas; solo relata el antecedente de haber presentado un cuadro de malestar muy importante, con palpitaciones y fatiga, luego de utilizar “pastillas para adelgazar” un año antes del embarazo.

Presenta sobrepeso límite de obesidad, y la PA promedio en el brazo derecho, dominante, es de 152/88 mmHg (aun con medicación). Se decide evaluar si presenta HTA secundaria. Se rota la medicación antihipertensiva a un esquema con verapamilo de liberación prolongada y doxazosina. Se solicita un MAPA y un análisis clínico general, además de la medición de la actividad de renina plasmática y aldosterona a las tres semanas, y un ionograma urinario de 24 h.

Dos meses más tarde, regresa con los resultados del laboratorio. Se destacan los siguientes: actividad de renina plasmática = 0,83 ng/mL/h; concentración de aldosterona plasmática = 492 pg/mL (índice aldosterona / actividad de renina plasmática = 59); natriuresis de 24 h = 120 mEq, creatinina plasmática = 0,78 mg/dL; ionograma normal (sodio/potasio = 141/4,4 mEq/L). Se decide internarla con una modalidad de hospital de día y se realiza la prueba de infusión salina con 2 L de solución fisiológica. No se producen cambios significativos de la concentración de aldosterona (524 pg/mL). Se indica una TAC de alta resolución con protocolo de cortes especiales a nivel suprarrenal, pero no se obtiene evidencia de una alteración anatómica de las glándulas.

Se interpreta que presenta HTA secundaria por hiperaldosteronismo primario, con DOB puesto de manifiesto en el ECG (HVI). Se presenta el caso en un ateneo de discusión por la eventual necesidad de indicarle antialdosterónicos a una paciente en edad fértil, a pesar del buen control de la PA bajo el esquema de tratamiento actual.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál de estos pacientes tiene mayor probabilidad de presentar hiperaldosteronismo primario?

- a) Paciente normotenso con antecedente familiar de hipopotasemia.
- b) Paciente hipertenso con buena respuesta terapéutica a antialdosterónicos.
- c) Paciente con PA no controlada con un tratamiento combinado.

2. ¿Qué perfil bioquímico tiene mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar el hiperaldosteronismo primario?

- a) Actividad de renina plasmática < 0,01 ng/mL/h, concentración de aldosterona < 100 pg/mL, hipopotasemia.
- b) Actividad de renina plasmática < 1 ng/mL/h, concentración de aldosterona > 200 pg/mL, hipopotasemia.
- c) Actividad de renina plasmática \geq 1 ng/mL/h, concentración de aldosterona < 20 pg/mL, hiperpotasemia.

3. ¿Cuál de estas sustancias puede interferir en la medición de la actividad de renina plasmática?

- a) Anticonceptivos orales.
- b) Bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos.
- c) Sal de potasio.

4. ¿En cuál de estos pacientes la suprarrenalectomía tiene mayor probabilidad de éxito terapéutico?

- a) Paciente < 50 años con aldosteronismo bioquímico, adenoma único y secreción unilateral de aldosterona determinada por cateterismo venoso suprarrenal.
- b) Paciente con HTA refractaria e hiperplasia suprarrenal bilateral.
- c) Paciente con HTA secundaria por hiperaldosteronismo primario, buen control de la PA e imagen suprarrenal normal.

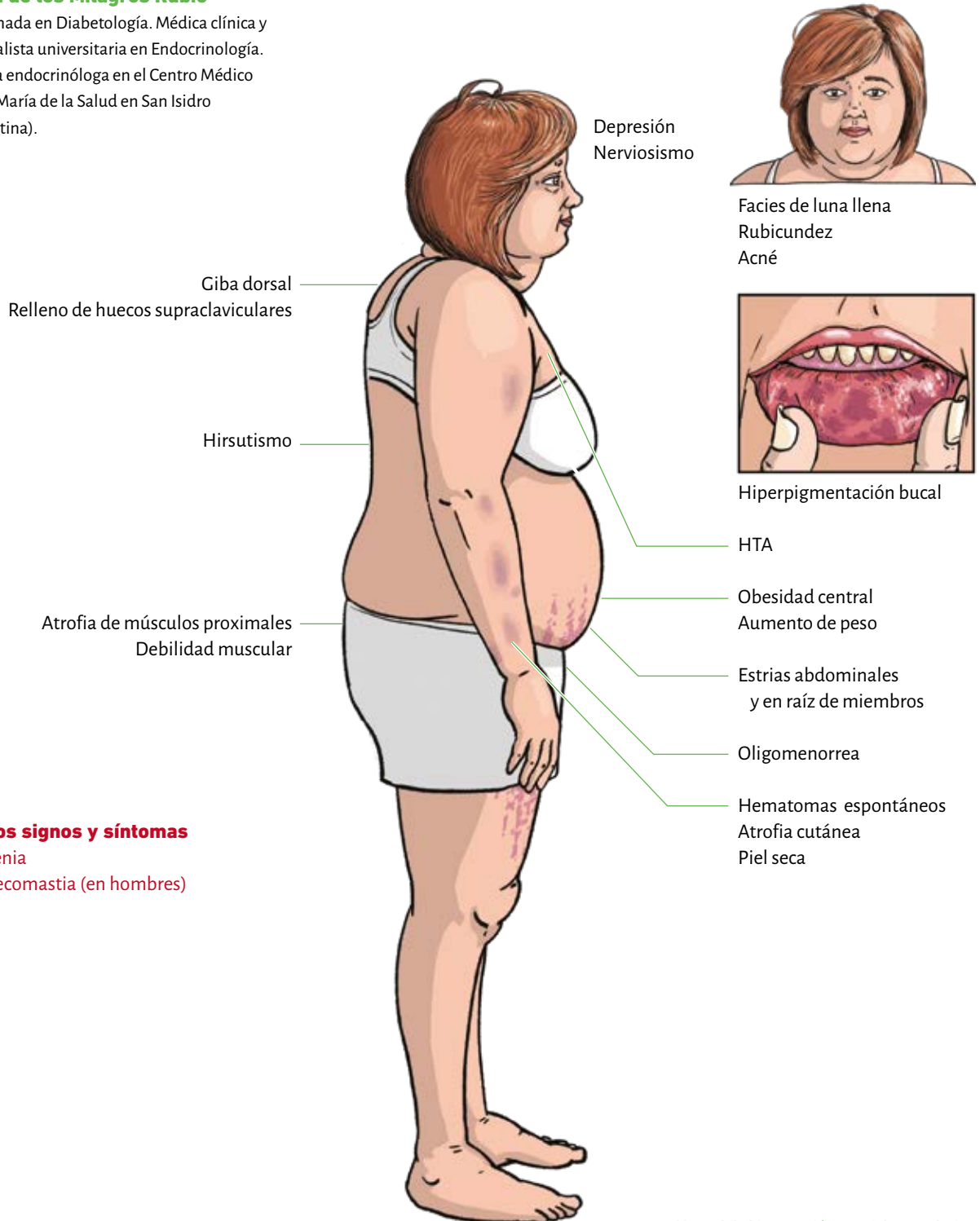
5. Respecto del tratamiento farmacológico con bloqueantes de la aldosterona, indique cuál de estas afirmaciones es falsa.

- a) La ginecomastia descarta el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.
- b) Ante la presencia de efectos adversos o contraindicación para el uso de antialdosterónicos, puede utilizarse amilorida para controlar la PA.
- c) La dosis inicial de espironolactona puede ser de 12,5 mg/d.

HIPERCORTISOLISMO

María de los Milagros Rubio

Diplomada en Diabetología. Médica clínica y especialista universitaria en Endocrinología. Médica endocrinóloga en el Centro Médico Santa María de la Salud en San Isidro (Argentina).



DESCRIPCIÓN: El hipercortisolismo crónico provoca signos y síntomas que caracterizan el síndrome de Cushing. Es poco frecuente, y se requiere un alto índice de sospecha para diagnosticarlo. Se asocia con un aumento de dos a cinco veces de la mortalidad, atribuible, principalmente, a sus efectos CV.

Prevalencia

Con más frecuencia, el síndrome de Cushing se debe a la administración de glucocorticoides exógenos. Existen, además, tres causas de hipercortisolismo endógeno:

- En el 70% de los casos, adenomas hipofisarios secretores de ACTH (enfermedad de Cushing, más frecuente en mujeres de 25 a 45 años).
- En el 15-20% de los casos, causas suprarrenales, en general, adenomas. Es más frecuente en mujeres, con un pico de incidencia de los adenomas a los 50 años y de los carcinomas a los 40. Los tumores suprarrenales se encuentran incidentalmente en el 4% de las imágenes abdominales de alta resolución. El 9,2% segrega bajos niveles de cortisol, por lo que debe descartarse esta anomalía en los pacientes con incidentalomas.
- En el 10-15%, por secreción ectópica de ACTH.

Cerca del 80% de los pacientes con hipercortisolismo endógeno y del 20% de los que reciben glucocorticoides tienen HTA. Esta causa se observa en menos del 1% de los hipertensos.

Mecanismos fisiopatológicos

- **SRAA:** aumento de la producción hepática de angiotensinógeno con renina baja (síndrome de Cushing exógeno) o normal, que es inapropiado teniendo en cuenta el efecto mineralocorticoide del cortisol (síndrome de Cushing endógeno). Aumento de la cantidad de receptores de angiotensina II.
- **Estimulación de receptores de MNC:** cuando el hipercortisolismo es intenso, como en el síndrome de Cushing por ACTH ectópica, se supera la capacidad del riñón de inactivar el cortisol a cortisona, con la consiguiente retención de sodio y excreción de potasio.
- **Sistema nervioso autónomo:** aumento de la sensibilidad periférica a agonistas adrenérgicos.
- **Insulinorresistencia y dislipidemia:** contribuyen a agravar la HTA en el síndrome de Cushing.
- **SAHOS:** presente en uno de cada tres pacientes con síndrome de Cushing. No está claro si es secundario a la obesidad abdominal o al exceso de cortisol.
- **Disfunción endotelial:** supresión de los mecanismos de vasodilatación (calicreína, prostaglandinas, NO).

Aspectos clínicos

Las manifestaciones dependen de la duración y de la intensidad del exceso de glucocorticoides. Cuando se presentan simultáneamente y evolucionan, deben aumentar la sospecha de hipercortisolismo.

En la piel, se observan hematomas espontáneos; estrías violáceas de más de 1 cm de ancho en el abdomen, los flancos, las axilas y las mamas, y atrofia cutánea. La hiperpigmentación en zonas expuestas al sol, en áreas de presión y en la cavidad bucal se debe al aumento de ACTH. El hirsutismo o el acné se observan en el síndrome de Cushing endógeno con hipersecreción de andrógenos suprarrenales.

Los pacientes suelen tener obesidad progresiva central, que afecta la cara, el tronco y el abdomen; acumulación de grasa en la región dorsocervical (giba dorsal) y en los huecos supraclaviculares; y atrofia de extremidades con debilidad muscular. Pueden presentar presión intraocular elevada y cataratas. Es común que aparezca HTA sistólica y diastólica, y que no se produzca el descenso fisiológico de la PA nocturna en etapas tempranas. Pueden presentar apneas del sueño, lo que aumenta la astenia. El 86% de ellos tienen depresión, y pueden tener insomnio y pérdida de la memoria. La intolerancia a la glucosa, la dislipidemia y la pérdida de masa ósea son enfermedades asociadas.

Diagnóstico

Consiste en evaluar los tres mecanismos fisiopatológicos del hipercortisolismo. Se necesitan resultados anómalos de dos de las siguientes determinaciones bioquímicas para confirmar el diagnóstico (véase el algoritmo):

- **Cortisol libre urinario de 24 h:** valora la producción de cortisol. Los resultados deben ser tres veces mayores que el límite superior del rango de normalidad.
- **Cortisol salival nocturno (sensibilidad y especificidad del 90-100%):** permite comprobar la alteración del ritmo circadiano.
- **Prueba de supresión con dexametasona (1 mg):** evidencia la autonomía funcional. Se administra 1 mg de dexametasona a las 23:00 h o a las 00:00 h, y se determina el cortisol sérico matinal a las 08:00 h. Valores < 1,8 µg/dL son normales.

A continuación, se debe establecer la causa mediante pruebas funcionales de laboratorio y estudios por imágenes:

- **ACTH plasmática:** concentraciones < 5 pg/mL a las 08:00 h indican que el hipercortisolismo es independiente de la ACTH, mientras que las > 10 pg/mL sugieren que es dependiente de la ACTH.

Tratamiento

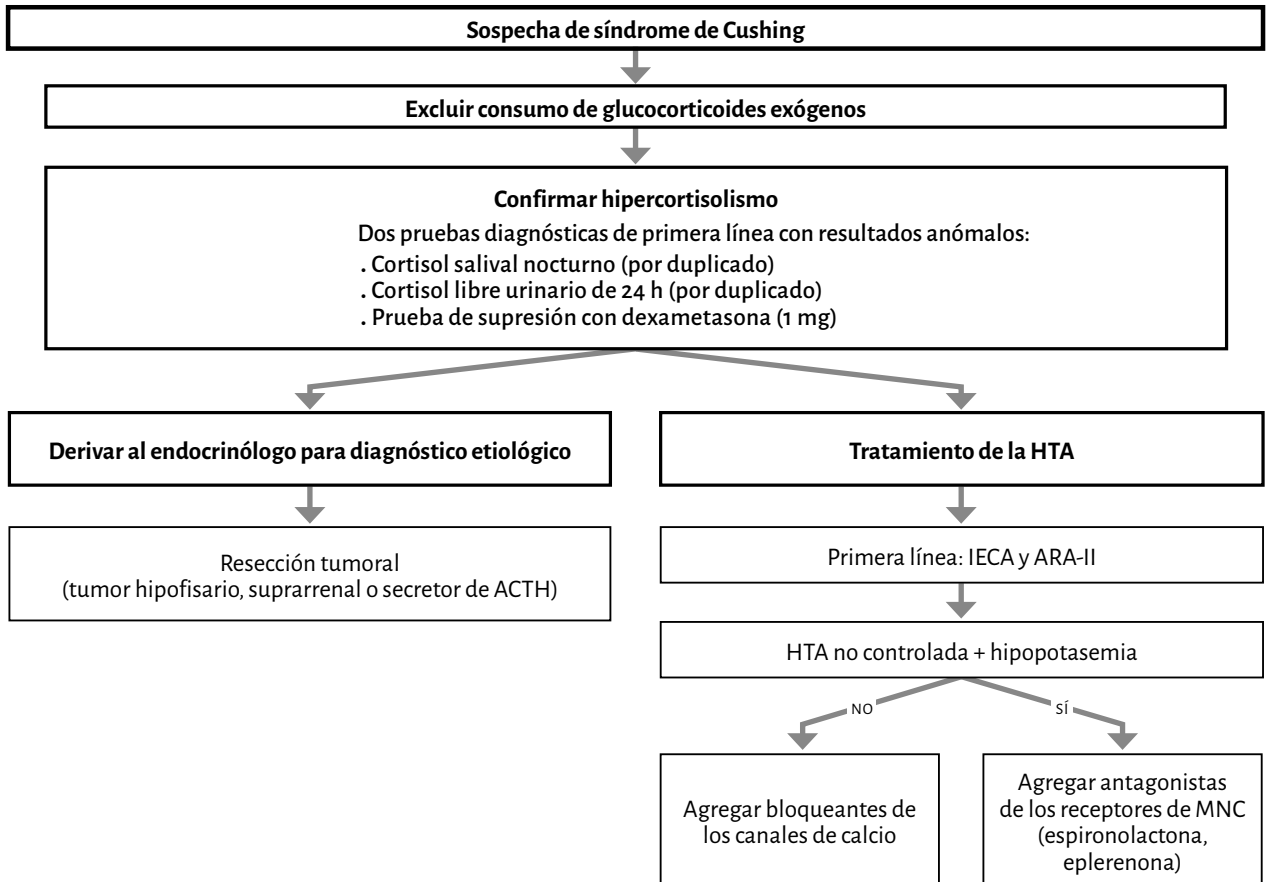
Inicialmente, consiste en la resección del tumor, ya sea hipofisario, suprarrenal o ectópico. Se elige el tratamiento médico en caso de tumores no resecables o de enfermedad persistente. El

objetivo principal es que revierta el hipercortisolismo y, así, las manifestaciones clínicas.

El tratamiento definitivo puede retrasarse mientras se realizan estudios diagnósticos. Por eso, es importante controlar la PA, la DM y la pérdida de masa ósea. Ketoconazol normaliza la PA en el 80% de los pacientes. Si se necesitan antihipertensivos,

los fármacos de primera elección son los IECA o ARA-II, combinados con bloqueantes de los canales de calcio o antagonistas de los receptores de MNC, según la gravedad y la detección de hipopotasemia. Estas recomendaciones se esquematizan en el algoritmo. Se ha observado la remisión de la HTA en el 70% de los pacientes con curación del síndrome de Cushing.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



AMELIA (55 AÑOS)

Previamente sana, la derivan por hiperglucemia. Informa cambios en su estado de ánimo con tendencia a la depresión de, aproximadamente, un año de evolución, por lo que está en seguimiento psiquiátrico. Debe dejar de jugar al tenis, deporte que practicó durante toda la vida adulta, por debilidad muscular. No tiene energía para realizar sus actividades habituales.

Los hallazgos durante el examen físico son los siguientes: PA = 150/90 mmHg; FC = 82 lpm; perímetro de cintura = 88 cm (según la paciente, está aumentando de modo progresivo, a pesar de que cumple con la dieta indicada por el especialista en Nutrición y del seguimiento de este). Presenta plétora facial, hematomas espontáneos y atrofia de extremidades. El análisis clínico arroja los siguientes resultados: glucemia = 108 mg/dL, CT = 234 mg/dL, colesterol de las LDL = 145 mg/dL, colesterol de las HDL = 72 mg/dL, TG = 83 mg/dL. Por la sospecha clínica de síndrome de Cushing, se solicitan pruebas confirmatorias: cortisol libre urinario de 24 h (por duplicado) = 528,9 µg/24 h y 301,6 µg/24 h (normal: 4,3-176 µg/24 h) con volumen de orina (por duplicado) = 4100 mL y 4640 mL, respectivamente; prueba de supresión con dexametasona (1 mg): 19,9 µg/dL, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) = 190 ng/mL (normal: 297-1822 ng/mL), ACTH < 5 pg/mL. Se solicita una TAC de abdomen, en la cual se observa un tumor suprarrenal derecho de 3 x 2,5 x 2 cm. Se solicitan determinaciones bioquímicas para descartar la hipersecreción de otras hormonas suprarrenales (aldosterona y catecolaminas).

Inicia el tratamiento con losartán (100 mg/d) y rosuvastatina (5 mg/d). Se realiza una adrenalectomía unilateral, y se diagnostica, por los resultados anatomopatológicos, un adenoma secretor de glucocorticoides. Presenta insuficiencia suprarrenal posoperatoria, y se confirma la remisión del hipercortisolismo. Se suspende la medicación antihipertensiva durante la internación y se mantiene con PA normal sin requerir un tratamiento farmacológico. Luego de seis meses, persiste la dislipidemia, por lo que continúa el tratamiento con rosuvastatina.

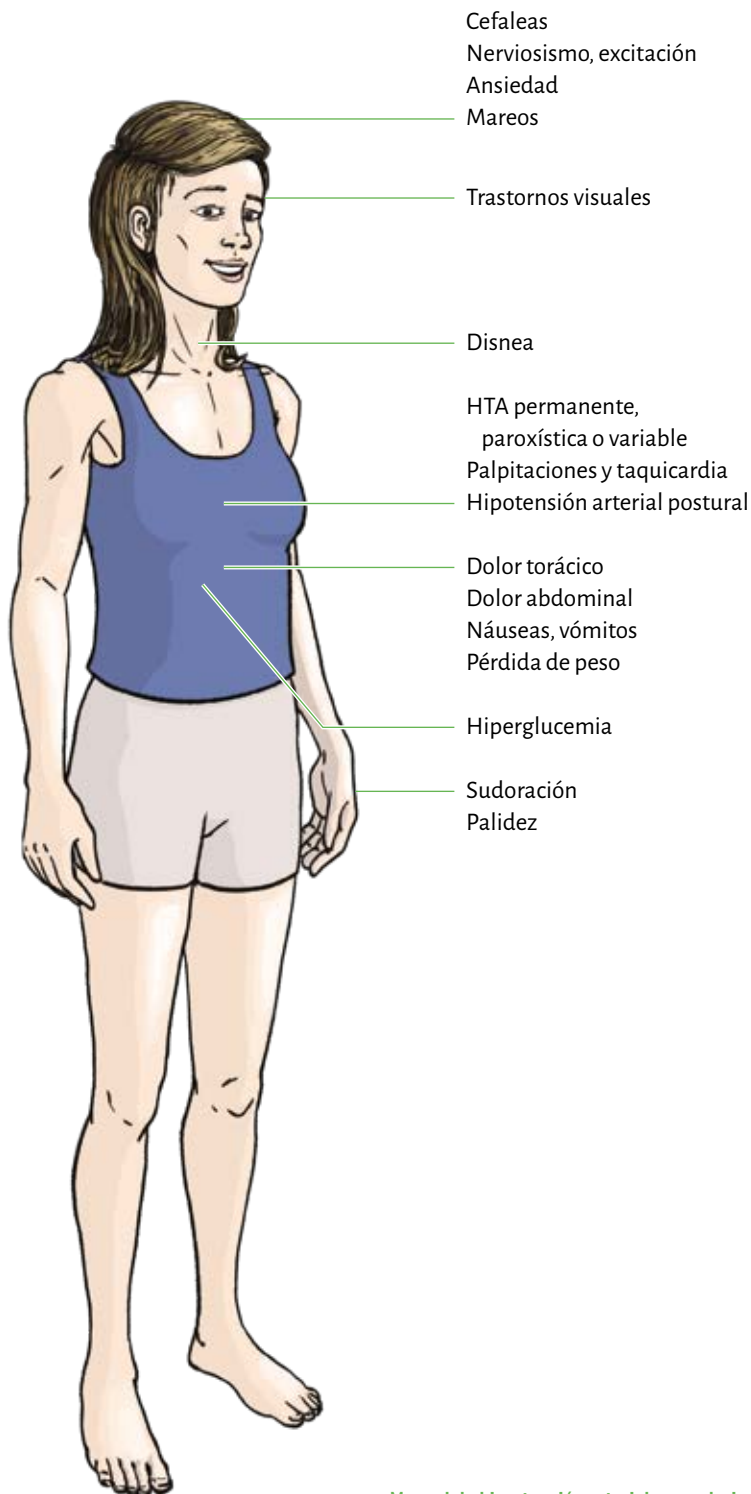
AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la causa más frecuente del síndrome de Cushing?
 - a) Consumo de glucocorticoides exógenos.
 - b) Adenoma suprarrenal.
 - c) Síndrome de ACTH ectópica.
2. ¿Qué hallazgos clínicos deben despertar una fuerte sospecha de síndrome de Cushing?
 - a) Obesidad centrípeta progresiva, hematomas espontáneos, HTA progresiva.
 - b) Obesidad generalizada con estrías nacaradas en el abdomen.
 - c) Amenorrea.
3. ¿Cuáles son los mecanismos por los cuales se produce HTA en el síndrome de Cushing?
 - a) Aumento de las concentraciones de aldosterona estimulado por la ACTH.
 - b) Aumento de las concentraciones de adrenalina.
 - c) Activación del SRAA por estimulación de la producción hepática de angiotensinógeno, aumento de la cantidad de receptores de angiotensina II.
4. ¿En cuál de las siguientes opciones estaría confirmado el hipercortisolismo?
 - a) Determinación de cortisol sérico matinal aumentado.
 - b) Cortisol libre urinario de 24 h (por duplicado) mayor de tres veces el valor normal y cortisol salival nocturno (por duplicado) aumentado.
 - c) Prueba de supresión con dexametasona (1 mg) alterada en un paciente con baja sospecha de hipercortisolismo previa al análisis.
5. Ante un paciente con diagnóstico de hipercortisolismo con HTA, ¿qué opciones terapéuticas considera?
 - a) Hidroclorotiazida + betabloqueantes.
 - b) Resolución del hipercortisolismo + IECA.
 - c) Bloqueantes de los canales de calcio como fármacos de primera línea.

FEOCROMOCITOMA

Carol Kotliar

Doctora en Medicina por la Universidad Austral (Argentina). Investigadora independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Directora científica del Centro de Hipertensión Arterial y Envejecimiento Vascular del Hospital Universitario Austral en Pilar (Argentina), reconocido como "Excellence Centre" (Centro de Excelencia) por la European Society of Hypertension (Sociedad Europea de Hipertensión). Directora general del Centro Médico Santa María de la Salud en San Isidro (Argentina).



Otros signos y síntomas

Temblor
Rubefacción
Fiebre

DESCRIPCIÓN: El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas originado en la médula suprarrenal, que implica riesgo de muerte y puede curarse. El término “paraganglioma” identifica tumores que producen catecolaminas localizados en restos de tejido cromafín extrasuprarrenal (ganglios simpáticos, vejiga, pelvis, aorta, cuello, mediastino).

Prevalencia

Se halla en el 0,1-1% de los hipertensos de cualquier edad, con un pico desde la pubertad hasta los 40 años. El 85% son tumores esporádicos, sin un patrón familiar, y únicos que segregan adrenalina; mientras que los familiares tienen más riesgo de ser tumores múltiples, bilaterales y de segregar noradrenalina o dopamina. Se hallan en el abdomen (95%), en el tórax (2-3%) y en el cuello (1%).

Mecanismos fisiopatológicos

- Incremento de la actividad de células cromafines que sintetizan catecolaminas: noradrenalina, adrenalina y dopamina.
- La degradación final de adrenalina produce metanefrina, la de noradrenalina produce normetanefrina, y un metabolito final común a ambas es el ácido vainillilmandélico.
- El feocromocitoma familiar es autosómico dominante y puede ser una manifestación de una neoplasia múltiple (neoplasia endocrina múltiple tipo 2: carcinoma medular de tiroides, tumores paratiroides y neuromas) o de la enfermedad de von Hippel-Lindau.

Aspectos clínicos

La semiología es variada e imita otras enfermedades.

SIGNOS Y SÍNTOMAS. Dependerán de la catecolamina segregada en exceso:

- Noradrenalina: produce más manifestaciones vasculares (vasoconstricción) que cardíacas, HTA diastólica grave (efecto α), aunque también HTA sistólica.
- Adrenalina: produce más manifestaciones cardíacas (efecto β), HTA sistólica grave, taquicardia, rubefacción, temblores, dolor retroesternal, IAM, náuseas, debilidad, dolor abdominal, cuadros psiquiátricos, pérdida de peso.
- Variabilidad incrementada de la PA y de la FC.
- Alternancia de hipotensión sintomática con HTA grave que puede llegar a *shock* (estimulación β + contracción de la volemia).
- DM o hiperglucemia.
- Deterioro de la función renal.
- Rabdomiólisis.
- Retinopatía.
- Durante las crisis: HTA, cefalea, sudoración, arritmia, palidez.
- HTA: en el 95% de los casos, en las crisis y también de manera sostenida.
- Cefalea: en el 90% de los casos y suele ser resistente a analgésicos.

— Sudoración: en el 90% de los casos, muy intensa y generalizada, accesos varias veces al día.

— Niños y jóvenes: puede haber mayor frecuencia de trastornos visuales y neurológicos, náuseas y vómitos.

CLAVES QUE AYUDAN A LA SOSPECHA. Regla de las haches (HTA, hiperhidrosis, hipomotilidad del intestino, cefaleas, hipermetabolismo, hiperglucemia).

SITUACIONES QUE PUEDEN OCULTARLO. Ataque de pánico, precordialalgias inespecíficas, angina por vasoespasmo, eclampsia, migrañas, porfirias, menopausia, tirotoxicosis, DM, hipoglucemia.

DESENCADENANTES. Se asocian con factores que estimulan la descarga de catecolaminas, como anestésicos, alimentos con tiramina (chocolate, vino, banana, queso), fármacos (metildopa, opiáceos, histamina, metoclopramida, fenotiacinas, antidepresivos, quimioterápicos), embarazo.

Diagnóstico

Debe diagnosticarse por análisis clínicos y luego localizarse con estudios por imágenes (véase el algoritmo).

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO. Es necesario combinar análisis, debido a que ninguno tiene una sensibilidad del 100%:

- Análisis urinarios: excreción en orina de 24 h de noradrenalina, adrenalina y sus metabolitos (normetanefrina, metanefrina y ácido vainillilmandélico). La sensibilidad es del 68%, y la especificidad, del 95%.
- Análisis plasmáticos: noradrenalina, adrenalina y dopamina.
- Prueba de clonidina: consiste en medir noradrenalina y luego en administrar clonidina considerando que inhibe la noradrenalina plasmática por estimulación de receptores α centrales; la prueba será positiva si no se reducen los valores de noradrenalina basales.

DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN. Incluye los siguientes estudios:

- TAC.
- RMN.
- PET.
- Gammagrafía con ^{131}I -metaiodobencilguanidina (^{131}I -MIBG; precaución por falsos negativos en el 15% de los enfermos).
- Cateterización de la vena cava y de otras venas para el muestreo de catecolaminas.

Tratamiento

Siempre es quirúrgico (véase el algoritmo). Se realiza una adrenalectomía laparoscópica para tumores de hasta 9 cm de diámetro. Las complicaciones posquirúrgicas pueden asociarse con el efecto de alfabloqueantes administrados durante el preoperatorio, con una hemorragia o con la hipoglucemia grave

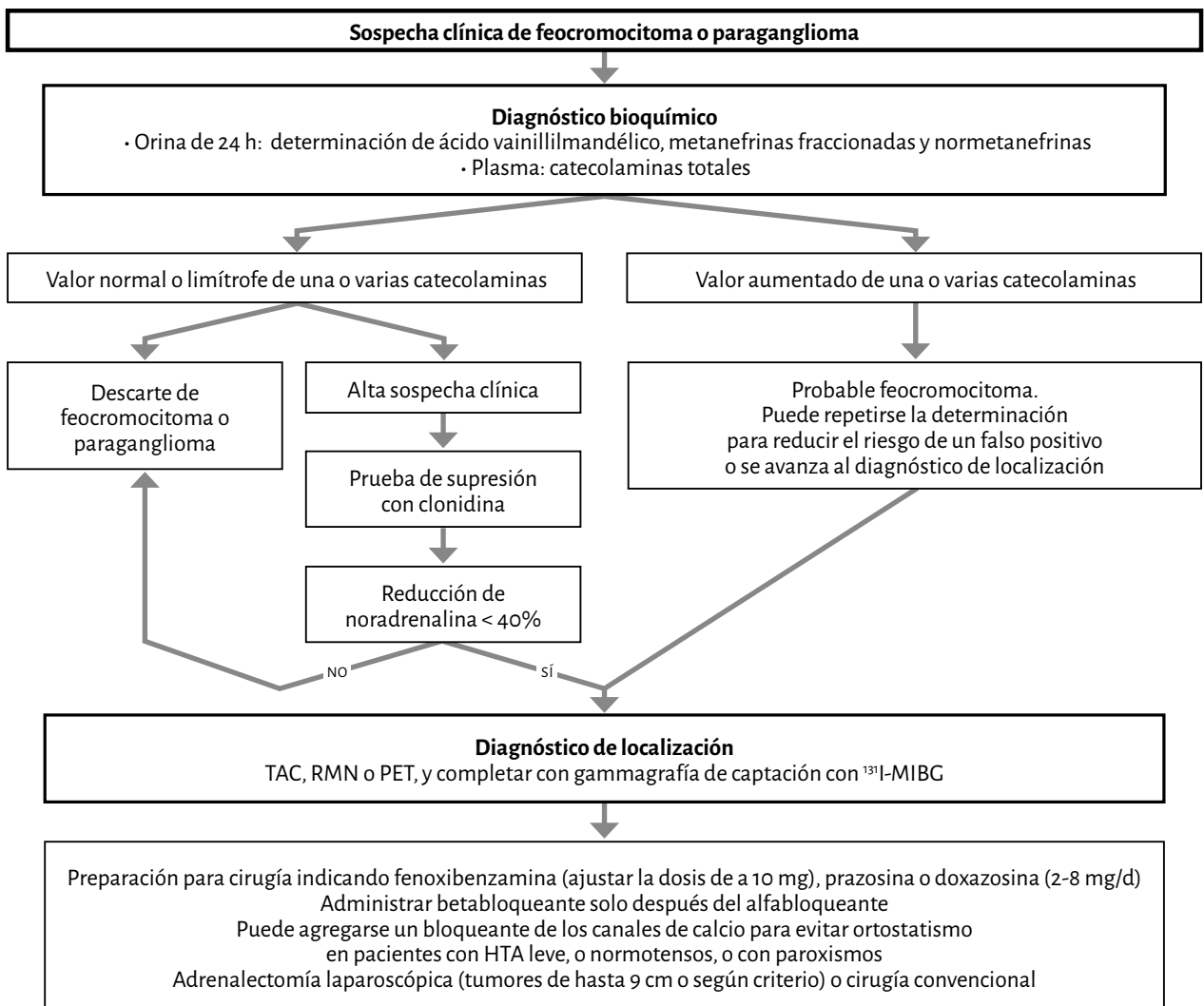
debida al hiperinsulinismo reactivo que puede enmascarse por efecto de los betabloqueantes. Es imperativo monitorizar la glucemia durante 48 h luego de la intervención.

PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA. Se indican alfabloqueantes para reducir el riesgo de liberación masiva de catecolaminas cuando se manipula el tumor. El betabloqueante reduce la taquicardia y la arritmia, pero debe usarse cuando ya se indicó el bloqueo adrenérgico α , ya que, de lo contrario, al bloquear el receptor β , se libera el tono α y puede exacerbar la vasoconstricción. Se re-

comienda una dieta normosódica o hiperosódica para regularizar la volemia. Los bloqueantes de los canales de calcio podrían indicarse en normotensos con crisis de HTA para evitar el ortostatismo. Para tratar la crisis, debe usarse fentolamina intravenosa o nitroprusiato sódico en infusión intravenosa.

EMBARAZADAS. Se indican alfabloqueantes, ya que no tienen efectos adversos para el feto. Debe realizarse una cesárea, debido a que el parto vaginal es peligroso, y extirparse el tumor a continuación o en segundo tiempo.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



MARTA
(49 AÑOS)

Consulta por un síncope posmiccional. Informa que no tuvo mareos previos. Sus antecedentes personales incluyen HTA tratada con amlodipina (10 mg), atenolol (50 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg). Los registros de PA son variables, de hasta 160/120 mmHg, debido a que se elevan, según ella describe, por ataques de pánico que presenta desde los 40 años, no muy frecuentes (menos de una vez al año). Por ellos, le indicaron clonazepam (0,25 mg/d). También toma esporádicamente AINE por migrañas. Tuvo tres embarazos. Durante los dos primeros, presentó DM gestacional y abortos espontáneos (a las 27 y 30 semanas). Durante el tercero, presentó preeclampsia y DM. Llegó a término, y el recién nacido tuvo bajo peso. Actualmente, no tiene DM.

Al interrogarla acerca del síncope por el cual consulta, describe que ocurrió en el contexto de una migraña intensa y que, luego de haber orinado, perdió el conocimiento. Tuvo un traumatismo craneal sin secuelas tomográficas. La PA posterior al síncope fue de 100/55 mmHg.

Este caso presenta datos sospechosos de HTA secundaria, y la orientación hacia pesquisar un feocromocitoma surge del relato de la paciente: cefalea, HTA grave, inicio de la HTA antes de los 40 años, DM o hiperglucemia gestacional, y, en especial, los ataques de pánico. Los análisis bioquímicos dieron los siguientes resultados: normetanefrina urinaria = 3150 mg/mL, valores normales de ácido vainillilmandélico y metanefrinas. Mediante una RMN, se identificó un tumor retrovesical mediano.

La presentación y el síncope posmiccional hacen pensar en un tumor retrovesical. Por el incremento de volumen antes de que la paciente orinara, ocurrió una descarga de catecolaminas que se asoció con la cefalea y con la sudoración. Cuando se vació la vejiga, se produjo la disminución abrupta de las catecolaminas y el síncope. Se suspenden, entonces, los antihipertensivos, pero se mantiene el tratamiento con amlodipina (5 mg). Se indica doxazosina (4 mg), y se extirpa con éxito el tumor.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Por qué considera que es muy relevante diagnosticar el feocromocitoma?

- a) Puede curarse.
- b) Es con frecuencia fatal o causa complicaciones graves.
- c) Es siempre hereditario y debe pesquisar en familiares.
- d) Respuestas a y b.

2. ¿Cuál(es) de los siguientes signos o síntomas es/son probable(s) en pacientes con HTA que presentan un feocromocitoma?

- a) Cefalea intensa que no cede con analgésicos, bitemporal y que puede durar varios días.
- b) Sudoración generalizada.
- c) Taquicardia, palpitaciones o arritmia.
- d) Todas las anteriores.

3. Se presenta un paciente hipertenso que dice tener cefaleas nocturnas que lo despiertan en la madrugada y que ceden después de orinar. Su PA antes de orinar es de 135/85 mmHg.

- a) Considera que puede ser un paraganglioma retrovesical.
- b) Considera que no puede ser un paraganglioma.
- c) Considera que el registro de PA < 140/90 mmHg excluiría el diagnóstico.
- d) Considera que el relato sugiere apneas del sueño.

4. ¿Cuál de las siguientes determinaciones se solicitan para el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma?

- a) Catecolaminas plasmáticas, dopamina urinaria y ácido vainillilmandélico en primera muestra de la mañana.
- b) Catecolaminas plasmáticas, dopamina urinaria y ácido vainillilmandélico en orina de 24 h.
- c) Catecolaminas plasmáticas, metanefrinas y normetanefrinas conjugadas y ácido vainillilmandélico en orina de 24 h.
- d) Catecolaminas plasmáticas, metanefrinas y dopamina y ácido vainillilmandélico en orina de 24 h.

5. ¿Cuál(es) de estas opciones describe(n) la preparación quirúrgica adecuada de un paciente con un feocromocitoma?

- a) Labetalol (200 mg) y espironolactona (100 mg).
- b) Doxazosina (2-8 mg), y puede agregarse labetalol ajustando la dosis u otro betabloqueante.
- c) Atenolol (100 mg) y amlodipina (10 mg).
- d) Respuestas b y c.

GLÁNDULAS TIROIDES Y PARATIROIDES, HIPÓFISIS

SECCIÓN 2 . MÓDULO 2

SECCIÓN 2

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

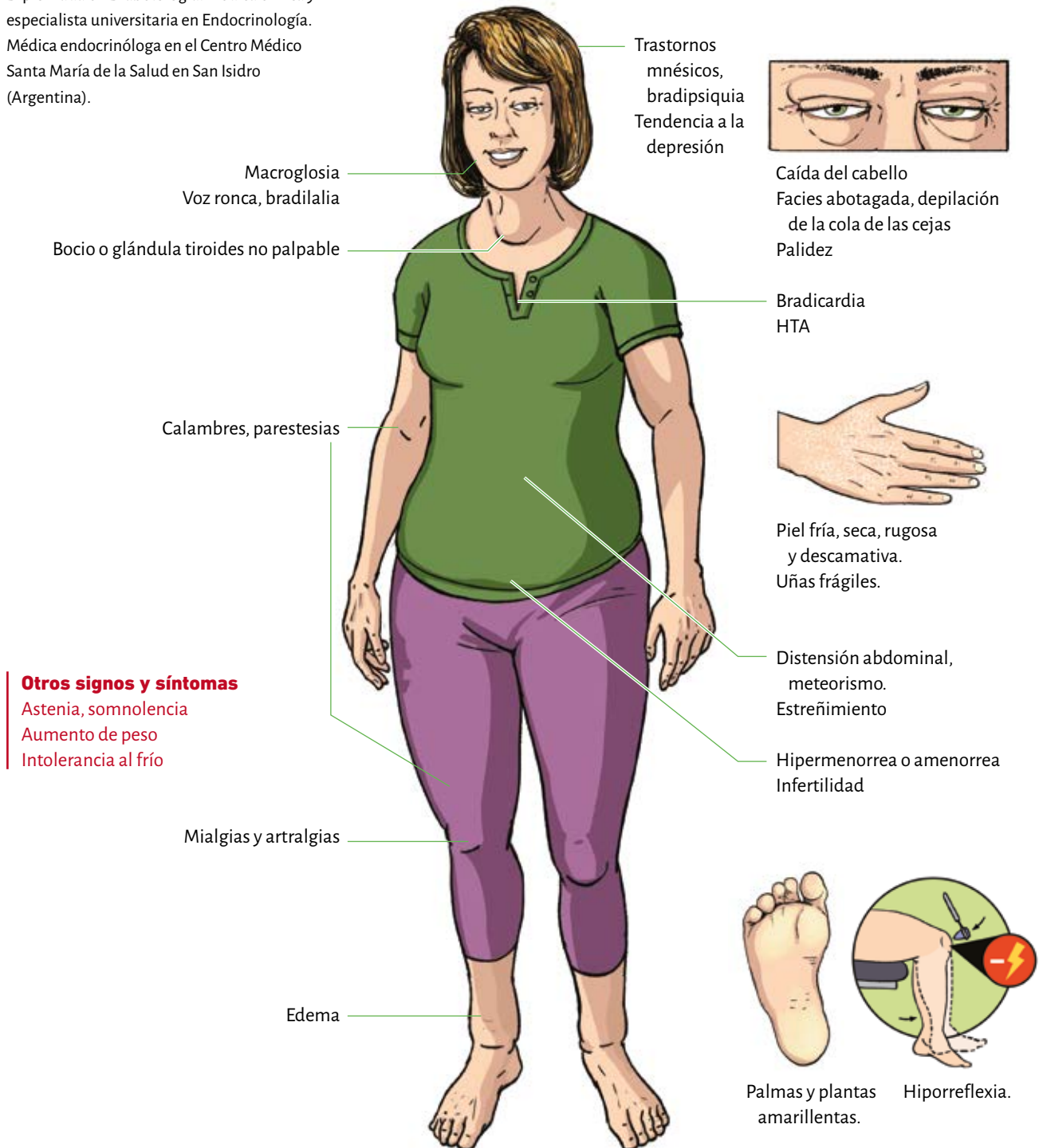
Módulo 2. Glándulas tiroides y paratiroides, hipófisis

- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Acromegalia
- Síndromes paraneoplásicos y carcinoide

HIPOTIROIDISMO

María de los Milagros Rubio

Diplomada en Diabetología. Médica clínica y especialista universitaria en Endocrinología. Médica endocrinóloga en el Centro Médico Santa María de la Salud en San Isidro (Argentina).



Otros signos y síntomas

Astenia, somnolencia
Aumento de peso
Intolerancia al frío

DESCRIPCIÓN: El hipotiroidismo se caracteriza por un déficit en la producción endógena de hormonas tiroideas. Estas actúan sobre el sistema CV y regulan la síntesis de proteínas, la resistencia vascular periférica y la actividad del sistema adrenérgico. En general, la alteración suele ser leve, y es importante un plan adecuado de diagnóstico y tratamiento.

Prevalencia

El 4,6% de la población general presenta hipotiroidismo, así como el 10% de las mujeres mayores de 55 años: el 0,3% de los casos son de hipotiroidismo clínico (zonas con suficiente cantidad de yodo); el 4,3% de ellos, corresponden a hipotiroidismo subclínico.

El 99% de los casos corresponden al hipotiroidismo primario. Su causa más común a nivel mundial es la deficiencia de yodo y, en zonas donde hay cantidades suficientes, la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), que es de 5 a 10 veces más frecuente en mujeres, aumenta con la edad y coexiste con enfermedades autoinmunes familiares o personales. Solo en el 1% de los casos es secundario a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, llamado también "hipotiroidismo central".

Los pacientes hipotiroideos tienen de dos a tres veces más riesgo de presentar HTA. El 3-6% de las personas hipertensas tienen hipotiroidismo clínico.

Mecanismos fisiopatológicos

- Aumento de la resistencia vascular periférica, rigidez arterial.
- Reducción de la producción de NO, menor recaptación de calcio en el músculo liso vascular arteriolar, mayor cantidad de receptores adrenérgicos α_1 .
- Disfunción endotelial.
- Aterosclerosis.
- Hipercolesterolemia (aumento del colesterol de las LDL y de la apolipoproteína B).
- Disminución del inotropismo.
- Disminución de la FC: menor transcripción de genes relacionados con el marcapasos cardíaco y disminución de receptores adrenérgicos β_1 en cardiomiocitos. Menor activación de canales de membrana de sodio, potasio y calcio.
- Concentración baja de renina: por disminución de la síntesis hepática de angiotensinógeno, de los receptores adrenérgicos β y de la masa renal.

Aspectos clínicos

- Hipotiroidismo subclínico: descenso de la TSH con valores normales de hormonas tiroideas.
- Hipotiroidismo clínico: reducción, primero, de la T_4 y, luego, la T_3 .
- Los síntomas suelen instalarse de forma gradual. Los pacientes con valores de TSH > 10 mUI/L tienen más riesgo de IC congestiva y mayor mortalidad CV.
- Piel engrosada y seca, edema periorbitario y retraso del reflejo aquiliano.

- Fatiga y estreñimiento.
- Bocio.
- HTA: suele ser diastólica, con PP disminuida y aumento de la PA media, con valores bajos de renina y sensible a la sal.

Diagnóstico

ANÁLISIS CLÍNICOS. Las alteraciones leves de las hormonas tiroideas deben confirmarse con un nuevo análisis a los tres meses, ya que suelen normalizarse en el 40% de los casos.

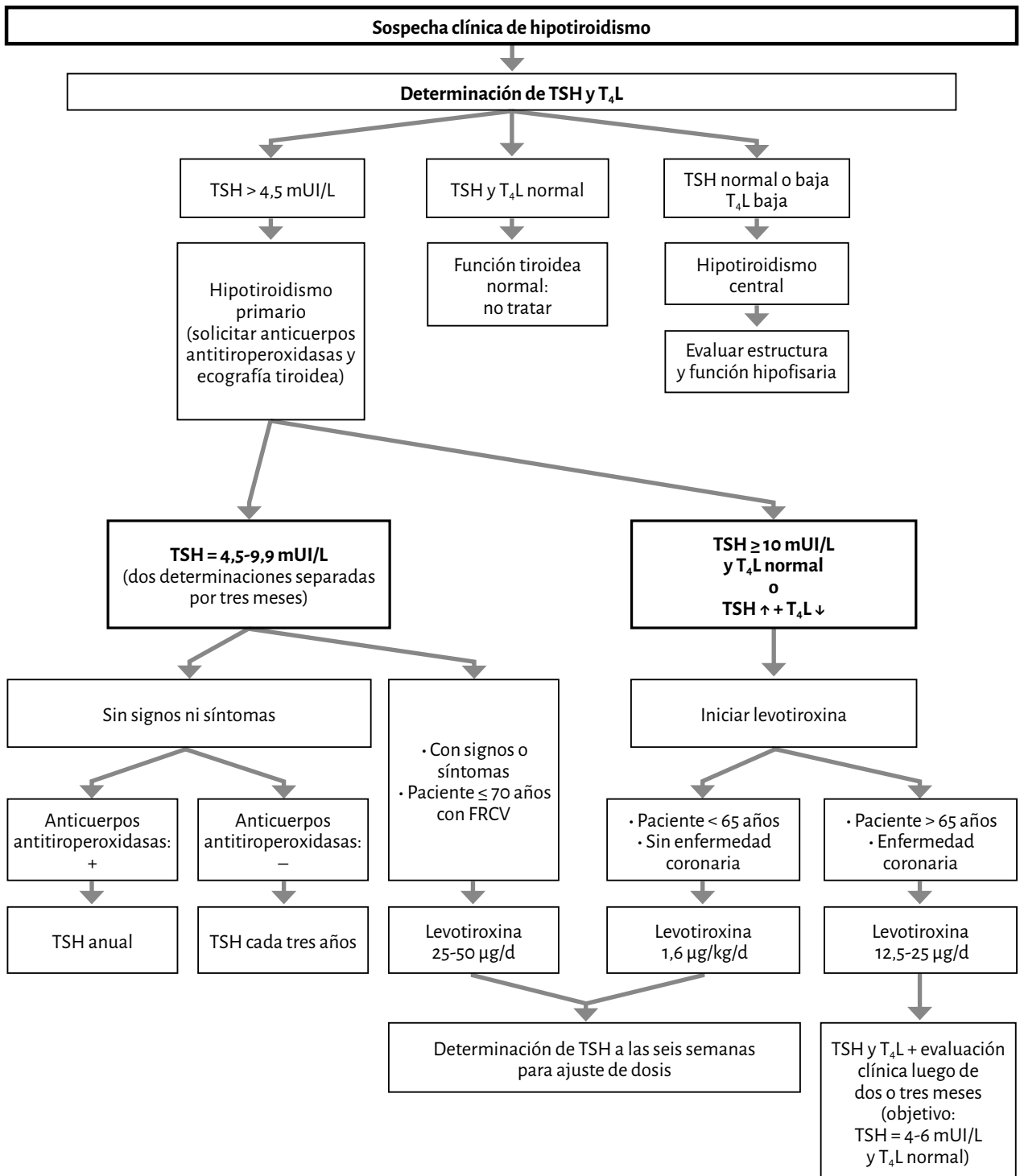
- **TSH sérica:** análisis inicial. Aumenta en el hipotiroidismo primario y en la resistencia a hormonas tiroideas. Disminuida en el hipotiroidismo central.
- **T_4 total, T_4 L y T_3 :** ante la sospecha fuerte de hipotiroidismo, si el paciente tiene bocio y para descartar la resistencia a hormonas tiroideas y el hipotiroidismo central.
- **Anticuerpos antitiroperoxidasas y antitiroglobulina:** presentes en el 75% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Los anticuerpos antitiroperoxidasas tienen valor pronóstico en el riesgo de presentar hipotiroidismo.

ECOGRAFÍA TIROIDEA. Evalúa la estructura tiroidea en pacientes con anomalías en los resultados de los análisis clínicos o de la palpación tiroidea. La ecoestructura heterogénea difusa es típica de la tiroiditis de Hashimoto.

Tratamiento

- Iniciar el tratamiento con levotiroxina (1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) si la TSH > 10 mUI/L (en mayores de 65 años con enfermedad coronaria, iniciar con una dosis menor). Evitar el sobretratamiento (TSH $< 0,1$ mUI/L) porque aumenta el riesgo de FA y de osteoporosis.
- Hipotiroidismo subclínico: deben recibir tratamiento quienes tienen signos o síntomas, y los pacientes < 70 años con FRCV. La dosis inicial de levotiroxina depende de los valores de TSH: 25 $\mu\text{g}/\text{d}$ si TSH = 4-8 mUI/L, 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ si TSH = 8-12 mUI/L y 75 $\mu\text{g}/\text{d}$ si TSH > 12 mUI/L.
- Hipotiroidismo central: la dosis de levotiroxina debe titularse según los valores de T_4 L.
- La HTA suele revertir al lograr el eutiroidismo, pero puede ser necesario el tratamiento con antihipertensivos. La dieta hiposódica mejora el control de la PA. Debido a que la HTA ocurre con actividad baja de renina, en caso de que se requiera un tratamiento farmacológico, se prefieren bloqueantes cálcicos o diuréticos. Estas recomendaciones, junto con las del diagnóstico, se esquematan en el algoritmo.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



MARÍA

(60 AÑOS)

Sin antecedentes patológicos conocidos, consulta por cansancio y dificultad para concentrarse de varios meses de evolución. Además, tiene calambres musculares en las piernas y estreñimiento. Durante el examen físico, se observa que presenta la piel seca, facies abotagada, pelo fino y uñas quebradizas. La PA es de 130/90 mmHg, y la FC, de 62 lpm. La glándula tiroides tiene tamaño normal, pero consistencia firme al palparla. Los resultados de los análisis solicitados ante la sospecha de hipotiroidismo primario son los siguientes: TSH = 30 mUI/L, T_4L = 0,62 ng/dL, anticuerpos antitiroperoxidasa = 103 UI/mL, CT = 234 mg/dL, colesterol de las HDL = 57 mg/dL, colesterol de las LDL = 152 mg/dL, TG = 127 mg/dL.

Se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario clínico por tiroiditis de Hashimoto. Inicia el tratamiento con levotiroxina (88 µg/d) y se indica una dieta hiposódica. Se solicita una ecografía tiroidea, en la cual se describe una glándula heterogénea difusa, sin lesiones focales. A las seis semanas de iniciado el tratamiento, se repite el análisis clínico, con estos resultados: TSH = 3,8 mUI/L, T_4L = 0,92 ng/dL y mejoría del perfil lipídico. La paciente informa que han mejorado los síntomas, y la PA se ha normalizado. Se decide continuar el tratamiento con la misma dosis de levotiroxina, y se solicita un análisis de control (TSH, T_4L) a los seis meses.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la presentación más frecuente de hipotiroidismo?
 - a) Hipotiroidismo primario clínico.
 - b) Hipotiroidismo primario subclínico.
 - c) Hipotiroidismo secundario o central.
2. ¿Qué signos y síntomas deben hacer sospechar fuertemente que el paciente tiene hipotiroidismo?
 - a) Taquicardia, irritabilidad.
 - b) Astenia, estreñimiento, piel seca.
 - c) HTA diastólica, piel engrosada, edema periorbitario.
3. ¿Quiénes deben recibir tratamiento con levotiroxina?
 - a) Todos los pacientes con TSH elevada.
 - b) Pacientes con TSH \geq 10 mUI/L o con TSH > 4,5 mUI/L con un valor bajo de T_4L .
 - c) Pacientes > 70 años con TSH = 4,5-9,9 mUI/L, con un valor normal de T_4L y sin FRCV.
4. Ante un caso de hipotiroidismo subclínico, ¿cuándo debe iniciarse el tratamiento?
 - a) Siempre.
 - b) En pacientes con síntomas o menores de 70 años con FRCV.
 - c) Ante la presencia de anticuerpos antitiroideos.
5. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico por el cual el hipotiroidismo produce HTA?
 - a) Activación del SRAA.
 - b) Aumento de la resistencia vascular periférica y de la rigidez arterial.
 - c) Efecto cronotrópico positivo.

HIPERTIROIDISMO

María de los Milagros Rubio

Diplomada en Diabetología. Médica clínica y especialista universitaria en Endocrinología. Médica endocrinóloga en el Centro Médico Santa María de la Salud en San Isidro (Argentina).



Nerviosismo,
ansiedad
Insomnio



Exoftalmos (en enfermedad de Graves-Basedow)
Retracción palpebral
Molestias oculares

Bocio difuso o nodular

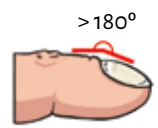
Palpitaciones
Taquicardia, arritmias
HTA sistólica
IC

Adelgazamiento
Apetito normal o aumentado
Diarrea

Sudoración



Piel caliente



Acropaquia

Disminución de la fuerza muscular

Mixedema pretibial



Hiperreflexia

Otros signos y síntomas

Astenia, adinamia
Intolerancia al calor
Tiroides normal o dolorosa
Soplo tiroideo (enfermedad de Graves-Basedow)
Temblor distal

DESCRIPCIÓN: Se denomina “tirotoxicosis” al aumento de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas. Cuando esto es consecuencia de una enfermedad de la glándula tiroidea, recibe el nombre de “hipertiroidismo”. Los principales cambios hemodinámicos observados se deben a su efecto en el miocardio, en la circulación periférica y en el sistema nervioso autónomo.

Prevalencia

En la población general, la prevalencia del hipertiroidismo es del 0,5%; en las mujeres, del 2%. El 25% de los pacientes de entre 30 y 65 años con hipertiroidismo tienen HTA. La enfermedad de Graves-Basedow es una de sus causas más frecuentes.

El 0,7% de población general presenta hipertiroidismo subclínico, cuya prevalencia aumenta con la edad. Aunque se asocia con mayor riesgo de FA y de IC, no modifica la PA.

La amiodarona puede causar hipertiroidismo en el 3-5% de los pacientes luego de un período de tratamiento de cuatro meses a tres años. Su incidencia aumenta al 10-12% en zonas donde la cantidad de yodo es insuficiente.

Mecanismos fisiopatológicos

- Efecto cronotrópico e inotrópico positivo: aumento del tono simpático y disminución del tono parasimpático.
- Disminución de la resistencia y de la distensibilidad vascular: aumento de la síntesis y secreción de NO y efecto directo de la T_3 sobre el tono del músculo liso vascular; a la vez, efecto desfavorable sobre la distensibilidad de la activación del sistema nervioso simpático.
- Activación del SRAA: aumento de la reabsorción renal de sodio y del volumen cardíaco por minuto.
- Efectos sobre el sistema nervioso autónomo: aumento de la densidad de receptores adrenérgicos β .
- Enfermedad de Graves-Basedow, de origen autoinmunitario, o producción autónoma en nódulos tiroideos (adenoma y bocio multinodular tóxicos), tirotoxicosis exógena (dosis excesiva de hormonas tiroideas).

Aspectos clínicos

- HTA sistólica, con disminución de la PAD (normal o baja) y aumento de la PP.
- Ansiedad, labilidad emocional, debilidad muscular, temblor, palpitaciones, intolerancia al calor, aumento de la sudoración y pérdida de peso, a pesar del apetito conservado o aumentado. Los varones pueden presentar ginecomastia y disfunción eréctil, y las mujeres, oligomenorrea o amenorrea; en ambos casos, puede producir hiperdefecación.
- La piel suele estar húmeda y caliente, el pelo suele ser fino. La taquicardia es un síntoma frecuente, y el 5-15% de los pacientes presentan FA. El aumento del tamaño tiroideo puede verse en los casos de enfermedad de Graves-Basedow y de bocio multinodular tóxico. La palpación de un nódulo único hace sospechar un adenoma tóxico. La tiroides de

tamaño normal o mínimamente agrandada es característica de la tiroiditis silente, mientras que es dolorosa y blanda en la tiroiditis subaguda.

- El exoftalmos, el edema periorbitario, la limitación de los movimientos oculares y la dermatopatía infiltrativa (mixe-dema pretibial) se observan únicamente en los casos de enfermedad de Graves-Basedow.
- Se debe sospechar hipertiroidismo ante la presencia de osteoporosis, hipercalcemia, IC, disnea y de un control glucémico inadecuado en pacientes con DM.

Diagnóstico

- TSH sérica: pesquisa inicial; sospechar hipertiroidismo si es $< 0,1$ mUI/L.
- T_3 total y T_4 libre: el hipertiroidismo es leve si la concentración de T_4 es normal y la de T_3 está levemente aumentada; el hipertiroidismo es subclínico cuando la concentración de TSH es baja y las de T_3 y T_4 son normales.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO. Se detalla a continuación:

- Determinación de anticuerpos contra el receptor de TSH. Están elevados en la enfermedad de Graves-Basedow.
- Ecografía Doppler tiroidea.
- Gammagrafía tiroidea con curva de captación con ^{131}I . La captación aumenta cuando hay síntesis de hormonas tiroideas, mientras que es baja o no se produce si hay inflamación o destrucción de la glándula.
- Descartar siempre el hipertiroidismo si la concentración de TSH es baja por el tratamiento con levotiroxina, el síndrome del eutiroides enfermo y la enfermedad hipotálamo-hipofisaria.

Tratamiento

- Los betabloqueantes deben indicarse al momento del diagnóstico, aun sin haber determinado la causa, ya que mejoran los síntomas causados por el aumento del tono adrenérgico. Propranolol (80-240 mg/d) es el más utilizado, pero también son efectivos otros más selectivos, como atenolol o metoprolol. Si están contraindicados, puede optarse por IECA o por bloqueantes de los canales de calcio administrados por vía oral.
- Las tionamidas (metimazol, propiltiouracilo) y el tratamiento con yodo radioactivo controlan el aumento de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. El tratamiento quirúrgico es una opción terapéutica en determinados contextos clínicos.

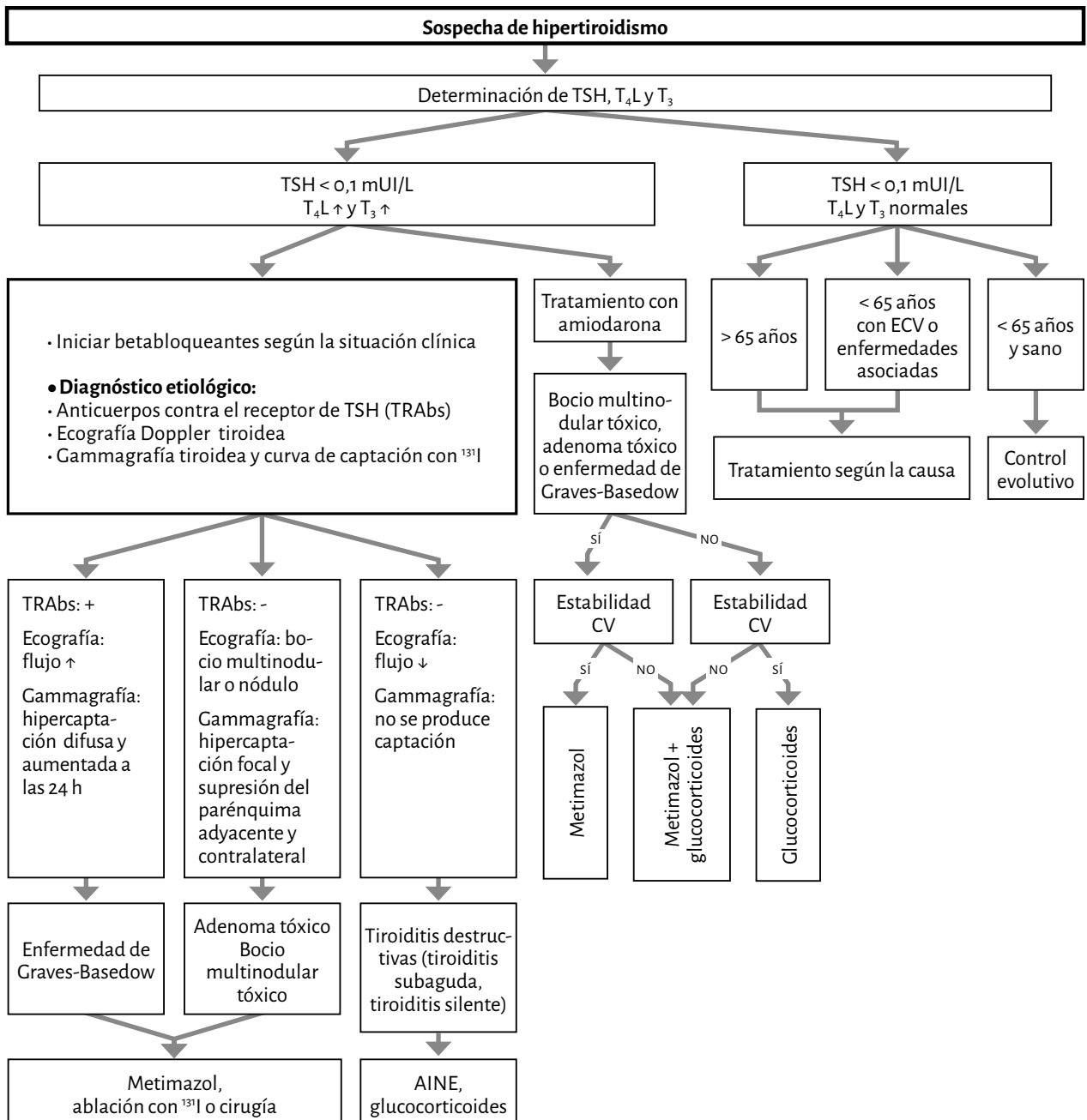
— En las tiroiditis destructivas, como la inducida por amiodarona, la subaguda o la silente, debe indicarse el tratamiento para controlar los síntomas (glucocorticoides, AINE, betabloqueantes). La suspensión de amiodarona dependerá de las manifestaciones clínicas y de la disponibilidad de un tratamiento antiarrítmico alternativo.

— El hipertiroidismo subclínico debe tratarse en pacientes

con concentraciones de TSH = 0,1-0,39 mUI/L con enfermedad CV de base u otras enfermedades asociadas, o en pacientes > 65 años con TSH < 0,1 mUI/L. Los pacientes < 65 años solo deben tratarse si presentan ECV, signos o síntomas, o tendencia al aumento de los valores de hormonas tiroideas.

Estas recomendaciones, junto con las del diagnóstico, se esquematizan en el algoritmo.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



MARIANA (55 AÑOS)

Llega al consultorio derivada para una evaluación por el antecedente de un nódulo tiroideo. Al saludarla, se percibe que tiene la piel húmeda y la temperatura elevada. Informa cambios en el estado de ánimo: ansiedad, irritabilidad e insomnio desde hace dos meses; palpitaciones; intolerancia al calor, y pérdida involuntaria de peso. Tuvo la menopausia a los 50 años, presentó síntomas climatéricos durante años. La paciente presenta verborrea. Otros hallazgos son los siguientes: PA = 145/62 mmHg, FC en reposo = 120 lpm, peso = 60 kg. Tiene un temblor fino en las manos, y se le palpa un nódulo en el lóbulo derecho de la tiroides.

Ante la sospecha clínica de hipertiroidismo, se solicita un análisis clínico para determinar las concentraciones de TSH, T₄L y T₃, y una ecografía Doppler tiroidea. Se inicia el tratamiento con propranolol (80 mg/d).

Consulta nuevamente luego de dos semanas con los resultados de los estudios solicitados: TSH < 0,01 mUI/L, T₃ = 185 ng/dL (rango normal: 58-152 ng/dL), T₄L = 1,87 ng/mL (rango normal: 0,7-1,48 ng/mL), determinaciones negativas de anticuerpos contra el receptor de TSH y antitiroperoxidasas. En la ecografía Doppler tiroidea, se describe un nódulo de 2,5 cm en el lóbulo derecho. Durante el examen clínico, se encuentra más tranquila, sin palpitaciones ni insomnio. La PA se ha normalizado, así como la FC en reposo. Para confirmar el diagnóstico de adenoma tóxico, se solicita una gammagrafía con ¹³¹I, en la que se observa una zona de hipercaptación, mientras que no hay captación en el resto del parénquima tiroideo adyacente y contralateral. Por el tamaño del nódulo, se le indica una punción, y se descarta una neoplasia maligna.

La paciente informa que, por problemas personales, no podrá recibir la dosis ablativa de yodo. Por lo tanto, se decide iniciar el tratamiento con metimazol (40 mg/d) para lograr el eutiroidismo hasta el tratamiento definitivo.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la causa más frecuente de hipertiroidismo?

- a) La enfermedad de Graves-Basedow.
- b) El adenoma tóxico.
- c) El hipertiroidismo inducido por amiodarona.

2. ¿Qué signos clínicos son exclusivos de la enfermedad de Graves-Basedow?

- a) Exoftalmos, mixedema pretibial y limitación de los movimientos oculares.
- b) Bocio.
- c) HTA sistólica y aumento de la FC.

3. ¿Por qué aumenta la PAS en el hipertiroidismo?

- a) Por el aumento de la resistencia vascular periférica.
- b) Por disfunción endotelial y aumento de la rigidez arterial.
- c) Por aumento del cronotropismo, del tono simpático y activación del SRAA.

4. ¿Qué estudio de diagnóstico inicial debe solicitarse ante la sospecha de hipertiroidismo?

- a) Determinación de TSH, T₃ y T₄L.
- b) Gammagrafía tiroidea y curva de captación con ¹³¹I.
- c) Ecografía tiroidea.

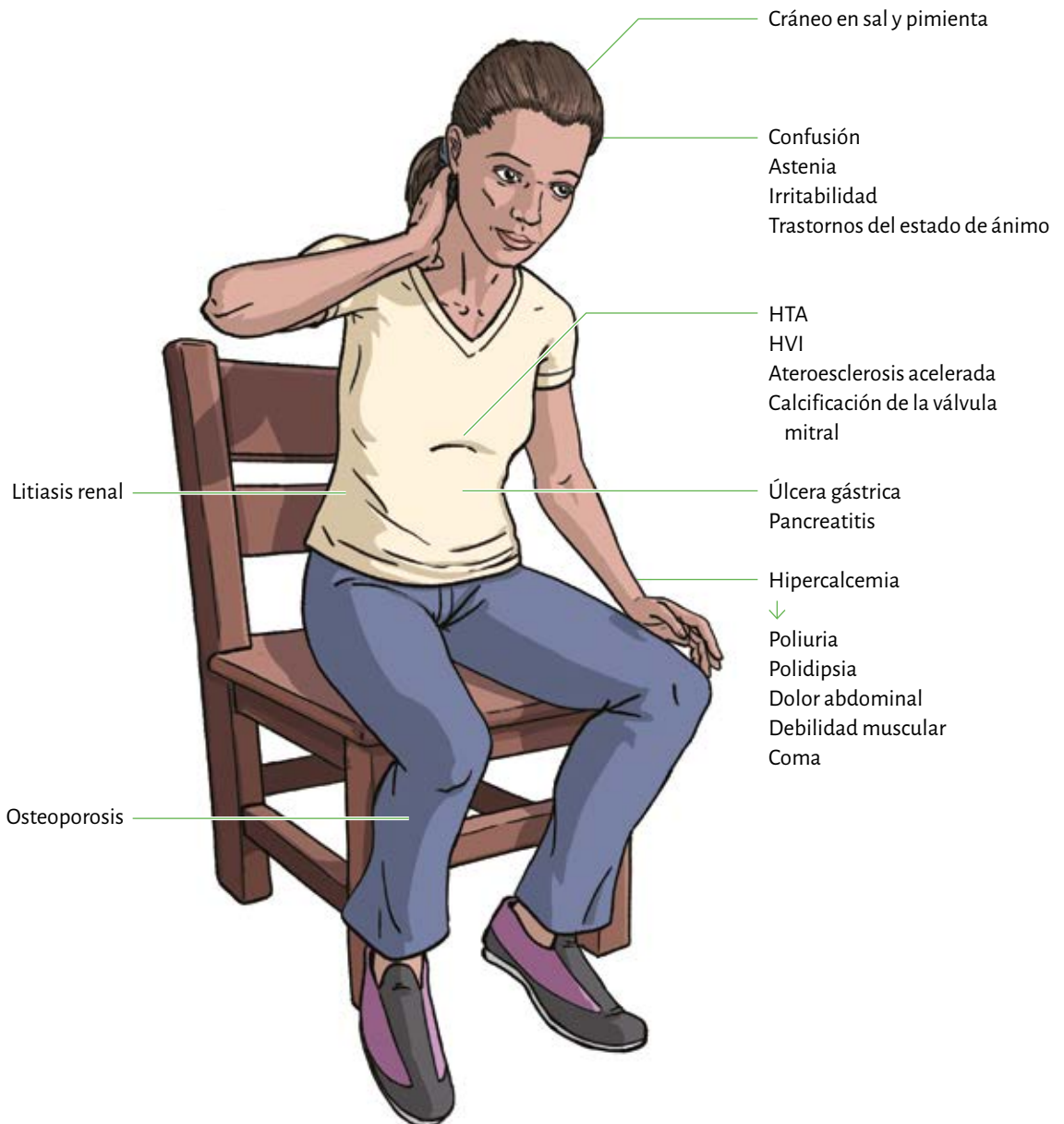
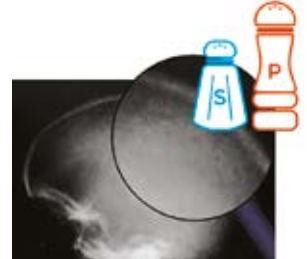
5. ¿Cuál es el tratamiento inicial de un paciente hipertenso con hipertiroidismo de etiología aún no determinada?

- a) Iniciar siempre el tratamiento con metimazol.
- b) Glucocorticoides.
- c) Betabloqueantes; propranolol es el de primera elección.

HIPERPARATIROIDISMO

Nicolás Renna

Doctor en Medicina. Investigador asistente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Español de la ciudad de Mendoza (Argentina). Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo (Argentina).



DESCRIPCIÓN: El hiperparatiroidismo primario es una entidad clínica que se caracteriza por la secreción autónoma de PTH y, en consecuencia, por la hipercalcemia. Es la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios. La elevación de la calcemia se debe a un aumento de la reabsorción ósea, a un incremento de la reabsorción de calcio y a la disminución de la concentración de fosfato en el riñón.

Prevalencia

En la población general, la prevalencia del hiperparatiroidismo primario es de 1-4/1000 casos/habitantes. Es más común en los mayores de 50 años, y afecta a cuatro varones por cada mujer. El 95% de los casos son esporádicos, mientras que el 5% restante forma parte de los siguientes síndromes o situaciones:

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1.
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (el 20% de los casos presentan hiperparatiroidismo).
- Síndrome de hiperparatiroidismo primario-tumor mandibular.
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Mecanismos fisiopatológicos

- Aumento anómalo de la producción de PTH en ausencia de la regulación ejercida por la concentración sérica de calcio.
- Incremento de la reabsorción tubular renal y ósea de calcio.
- Aumento de la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D.
- Incremento de la acción de la PTH sobre osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.
- Incremento de la reabsorción tubular de calcio y fosfaturo.
- Hipercalciuria por mayor carga filtrada de calcio.

Aspectos clínicos

Los síntomas son heterogéneos, con dolores migratorios, resistentes al tratamiento. Puede producir litiasis renal, enfermedad ósea y síntomas de hipercalcemia franca. A continuación, se agrupan los signos y síntomas:

- **Neuropsiquiátricos:** cansancio, debilidad, alteraciones cognitivas leves, cambios de humor, irritabilidad, ansiedad, depresión, falta de concentración, pérdidas de la memoria y alteraciones del sueño. La hipercalcemia grave puede conducir al coma.
- **Renales:** hipercalciuria, nefrolitiasis (oxalato cálcico), disminución de la FG.
- **Osteomusculares:** reducción de la densidad mineral ósea, posible aumento del riesgo de fracturas, osteítis fibrosa quística.
- **Cardiovasculares:** HTA, HVI, arterioesclerosis, calcificación de la válvula mitral o aórtica. El aumento del calcio iónico puede causar elevación de la PA.
- **Gastrointestinales:** anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento.
- **Neuromusculares:** debilidad muscular y fatiga.

Diagnóstico

ANÁLISIS CLÍNICOS. Se realizan las siguientes determinaciones:

- Calcio sérico total (dos veces para confirmar).
- PTH sérica intacta (ensayo de PTH de segunda generación) o PTH 1-84 (tercera generación) concomitantemente con el calcio sérico.
- Calcemia en orina de 24 h (para evaluar el riesgo de complicaciones renales).
- Excreción fraccional de calcio. Relación de depuración calcio/creatinina en orina 24 h.
- Concentración de 25-hidroxivitamina D sérica (para el diagnóstico diferencial).

El uso de diuréticos tiazídicos, que reducen la excreción urinaria de calcio, puede incrementar la calcemia, por lo que deben suspenderse tres meses para el diagnóstico.

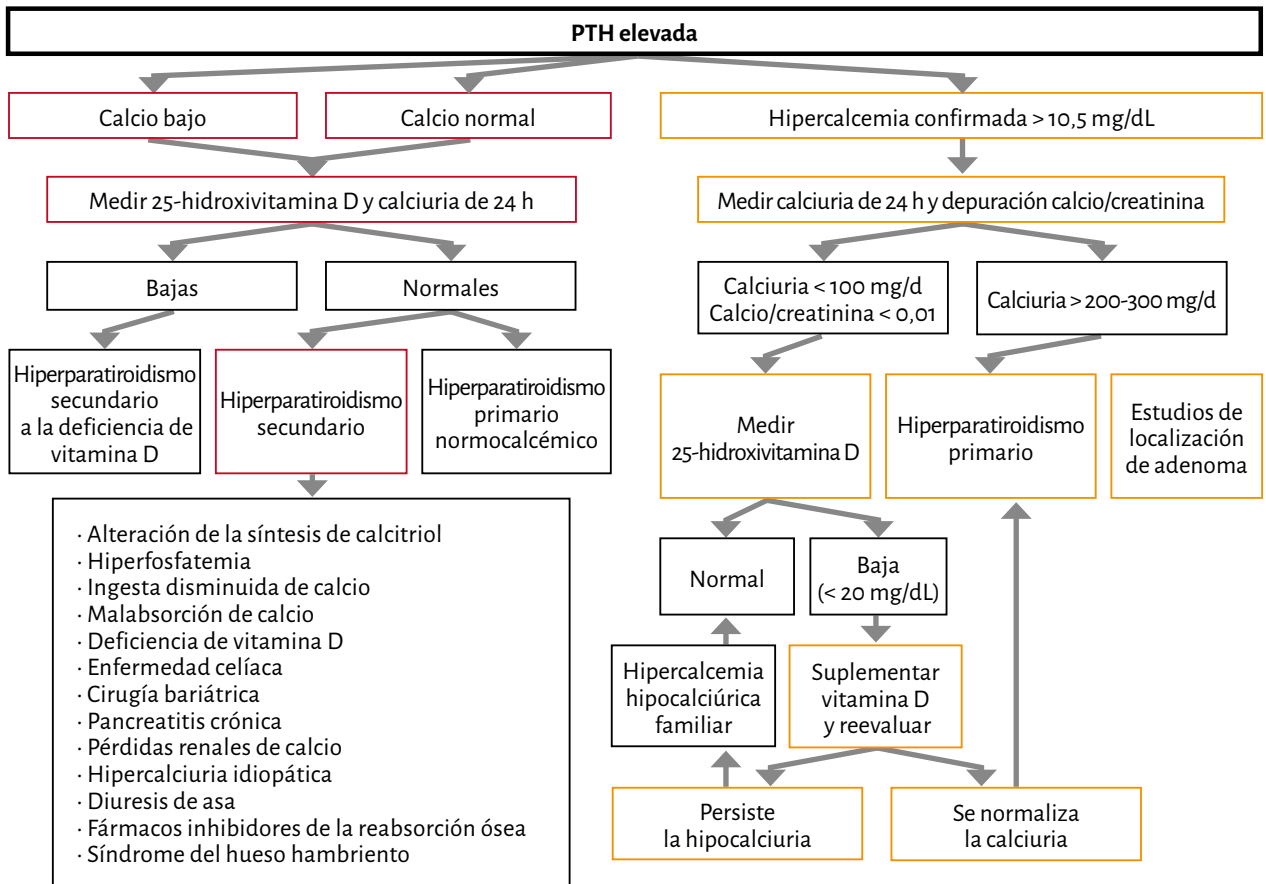
ESTUDIOS POR IMÁGENES. Para localización, cuando se decide la cirugía: ecografía, gammagrafía con tecnecio 99m-sestamibi (^{99m}Tc-MIBI), TAC o RMN.

Los FR asociados con el hiperparatiroidismo primario incluyen la radiación externa durante la infancia y la exposición a litio y a diuréticos tiazídicos.

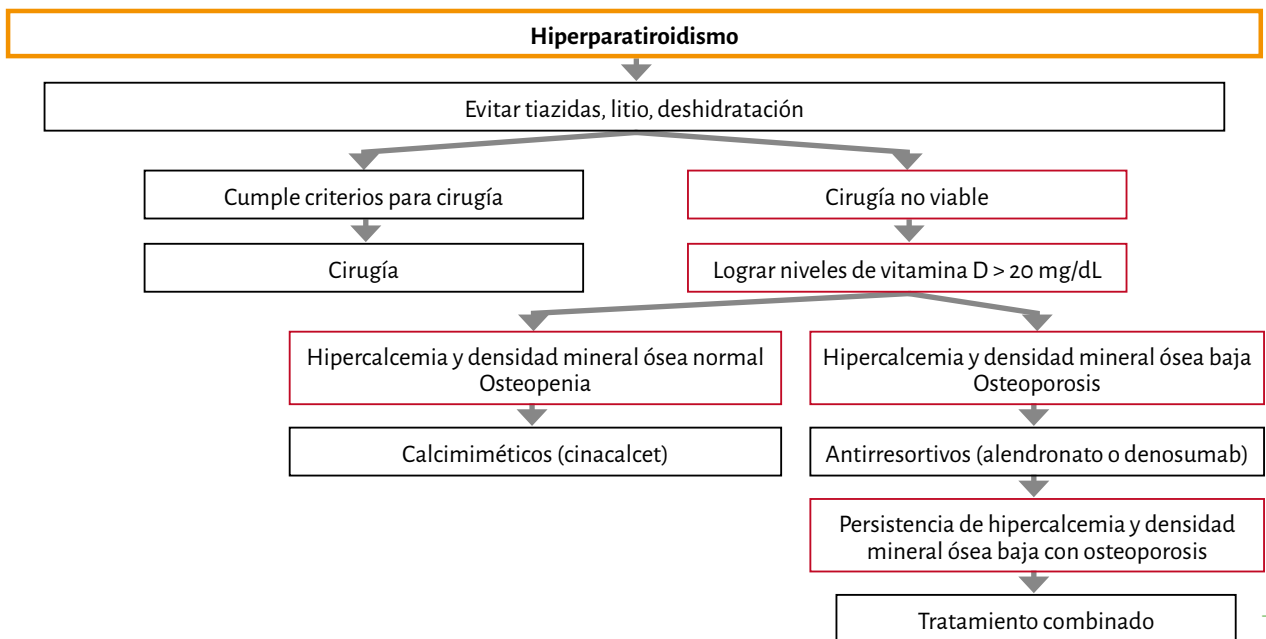
Tratamiento

- Las indicaciones de paratiroidectomía mínimamente invasiva son las siguientes: calcemia > 0,25 mg/L sobre los límites superiores de la normalidad; depuración de creatinina < 60 mL/min; densidad ósea, puntuación T ≤ -0,25 en cualquier lugar o fractura anterior, o ambas; edad < 50 años.
- El tratamiento médico para los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve que no reúnen las recomendaciones para la cirugía son los antirresortivos (estrógenos, bisfosfonatos, raloxifeno y cinacalcet).
- Los estrógenos son también eficaces contra la osteoporosis posmenopáusica.
- El cinacalcet es eficaz para disminuir la calcemia y la PTH en pacientes con carcinoma paratiroideo y en el hiperparatiroidismo primario intratable.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO



ALGORITMO DE TRATAMIENTO



PAOLA

(38 AÑOS)

Consulta recurrentemente al especialista en Clínica Médica por cefalea, dolor lumbar, dolor en el brazo, cistitis y cólicos renales. Se la medica para tratar los síntomas de forma específica en cada episodio. También hace psicoterapia debido a la irritabilidad y a estados de ánimo inestables, que alternan entre buen humor, tristeza y enojo. En dos consultas consecutivas, se detecta que tiene HTA de 160/100 mmHg y de 155/94 mmHg como promedio de dos mediciones. Por lo tanto, se solicita el MDPA, que da resultados anómalos.

Se indica bisoprolol (5 mg) por cefalea y HTA, pero no se controla de modo satisfactorio ni la PA ni la cefalea a los 14 días. La paciente se sigue quejando de los dolores musculoesqueléticos. Se solicitan análisis de rutina y determinaciones de calcemia y magneemia. La calcemia es de 14,5 mg/dL, por lo que se sospecha hiperparatiroidismo, que se confirma con los siguientes valores: PTH = 89 UI, vitamina D₃ = 1 UI. Mediante una ecografía, se detecta un probable adenoma paratiroideo, que se confirma por gammagrafía. Se indica la resección. La paciente deja de tener síntomas, y la PA se normaliza sin medicamentos.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál(es) de estos conceptos es/son correcto(s) respecto a la relación entre HTA y calcemia?
 - a) Las concentraciones plasmáticas de calcio ionizado son un FR independiente para la elevación de la PA.
 - b) El aumento de la HTA reduce el calcio total.
 - c) El aumento de la PTH aumenta la presión sistólica central, pero no la presión periférica.
 - d) Todas las anteriores.
2. ¿Cuál(es) de estas opciones presenta(n) las manifestaciones clínicas CV relacionadas con el hiperparatiroidismo?
 - a) HTA, HVI, arterioesclerosis, calcificación de la válvula mitral o aórtica.
 - b) Taquicardia ventricular, miocardiopatía dilatada.
 - c) Síncope, FA.
 - d) Todas las anteriores.
3. ¿Qué signos y síntomas se asocian con el hiperparatiroidismo?
 - a) Debilidad muscular y fatiga, cansancio intelectual, alteraciones psíquicas, litiasis renal, HTA, anorexia, irritabilidad.
 - b) Palidez de la piel y mucosas, mareos, síncope, estreñimiento, fiebre, somnolencia.
 - c) Taquicardia, cefalea, nerviosismo, diarrea, visión borrosa.
 - d) Coloración bronceada, hiperglucemia, sudoración y taquicardia.
4. ¿Qué entidad puede cursar con calcemia normal y PTH elevada?
 - a) Hiperparatiroidismo autosómico dominante.
 - b) Hiperparatiroidismo normocalcémico.
 - c) Neoplasia endocrina múltiple tipo 2.
 - d) Síndrome fosfolipídico.
5. En cuanto a la indicación de resección quirúrgica de un adenoma hiperproductor de PTH, ¿cuál de estas opciones es incorrecta?
 - a) Calcemia > 0,25 mg/L sobre los límites superiores de la normalidad.
 - b) Depuración de creatinina < 60 mL/min.
 - c) Edad > 65 años.
 - d) Edad < 50 años.

ACROMEGLALIA

Ezequiel Huguet

Médico especialista en Clínica Médica.
Coordinador de Clínica Médica del
Centro Médico Santa María de la Salud
en San Isidro (Argentina).



Hallazgos faciales

Macrognatia (aumento mandibular) con prognatismo y diátesis dentaria
Frente abultada y ensanchada
Macroglosia y crecimiento desproporcionado de orejas, labio inferior y nariz



Hallazgos en extremidades

Crecimiento exagerado de manos y pies
Artrosis de rodilla, codo, cadera, columna
Debilidad muscular



Hallazgos en piel y faneras

Hiperhidrosis (olorosa)
Piel grasa (sin acné)
Hirsutismo (en las mujeres)

Otros signos y síntomas

Complicaciones sistémicas

SAHOS
DM de tipo 2
HTA
IC
Valvulopatías (insuficiencia mitral)
Síndrome del túnel carpiano
Neoplasias de colon, estómago, esófago y pulmón
Agrandamiento visceral: tiroides, corazón, pulmón, hígado y próstata

Hallazgos relacionados con el tamaño del tumor

Cefaleas
Visión borrosa

DESCRIPCIÓN: La acromegalia se caracteriza por la hipersecreción permanente y sostenida de la hormona de crecimiento o somatotropina. Se diferencia del gigantismo hipofisario por presentarse en la edad adulta, luego del cierre de la placa epifisaria ósea. Sobreestimula la secreción del IGF-1, también conocido como “somatomedina C”, principalmente, por el hígado (producido también por los riñones, el tejido muscular, la glándula pituitaria y el tracto gastrointestinal, pero en una cantidad considerablemente menor). Esta hormona es la responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Prevalencia

Los datos son muy variables según las poblaciones evaluadas:

- En Europa, de 30 a 70 casos por millón.
- En pacientes con DM de tipo 2, 480 casos por millón.
- En la población general, 1000 casos por millón.

La causa más frecuente es el adenoma de hipófisis anterior; con menos frecuencia, se debe a tumores hipotalámicos y a la secreción ectópica en tumores neuroendocrinos, como el carcinoide o tumor de pulmón de células pequeñas. Puede formar parte también de síndromes genéticos, como el de McCune-Albright, el complejo de Carney o la neoplasia endocrina múltiple.

Mecanismos fisiopatológicos

Los mecanismos involucrados en el aumento de la PA y de la ECV son multifactoriales:

- Aumento del volumen plasmático por acción directa de la hormona de crecimiento.
- Reducción de péptidos natriuréticos y retención salina consecuente.
- Efecto trófico de la hormona de crecimiento sobre el aparato CV.
- Estado de hiperinsulinismo que promueve la arterioesclerosis, la aterosclerosis, la disfunción endotelial y la hipertrofia de la pared vascular, además de aumentar la actividad simpática.

Aspectos clínicos

- Macrognatia, macroglosia y agrandamiento de la nariz y las orejas, hipertrofia del hueso frontal y de tejidos de la faringe y la laringe.
- Alteraciones en la voz.
- SAHOS.
- Piel engrosada, seboreica y, frecuentemente, con hiperhidrosis y sudoración olorosa.
- Aumento del tamaño de las manos y de los pies, síndrome del túnel carpiano por edema del nervio mediano.
- Contrariamente al gigantismo, no se espera encontrar un aumento de la talla.
- Artropatías hipertróficas.

- Fracturas vertebrales, osteoporosis, lumbalgia.
- Agrandamiento tiroideo difuso o multinodular.
- Hiperinsulinismo, insulinoresistencia, DM, hipertrigliceridemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia.
- Neoplasia de colon, útero y tiroides.
- Hipercinesia, aumento del inotropismo e hipertrofia biventricular concéntrica, valvulopatías, IC, arritmias, HTA.

Diagnóstico

ANÁLISIS CLÍNICOS. Se determina el IGF-1: valores elevados o dudosos requieren la posterior determinación de la hormona de crecimiento en el contexto de la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Una supresión inadecuada (> 1 ng/mL) de la hormona de crecimiento luego de la carga de glucosa confirmará el diagnóstico de acromegalia.

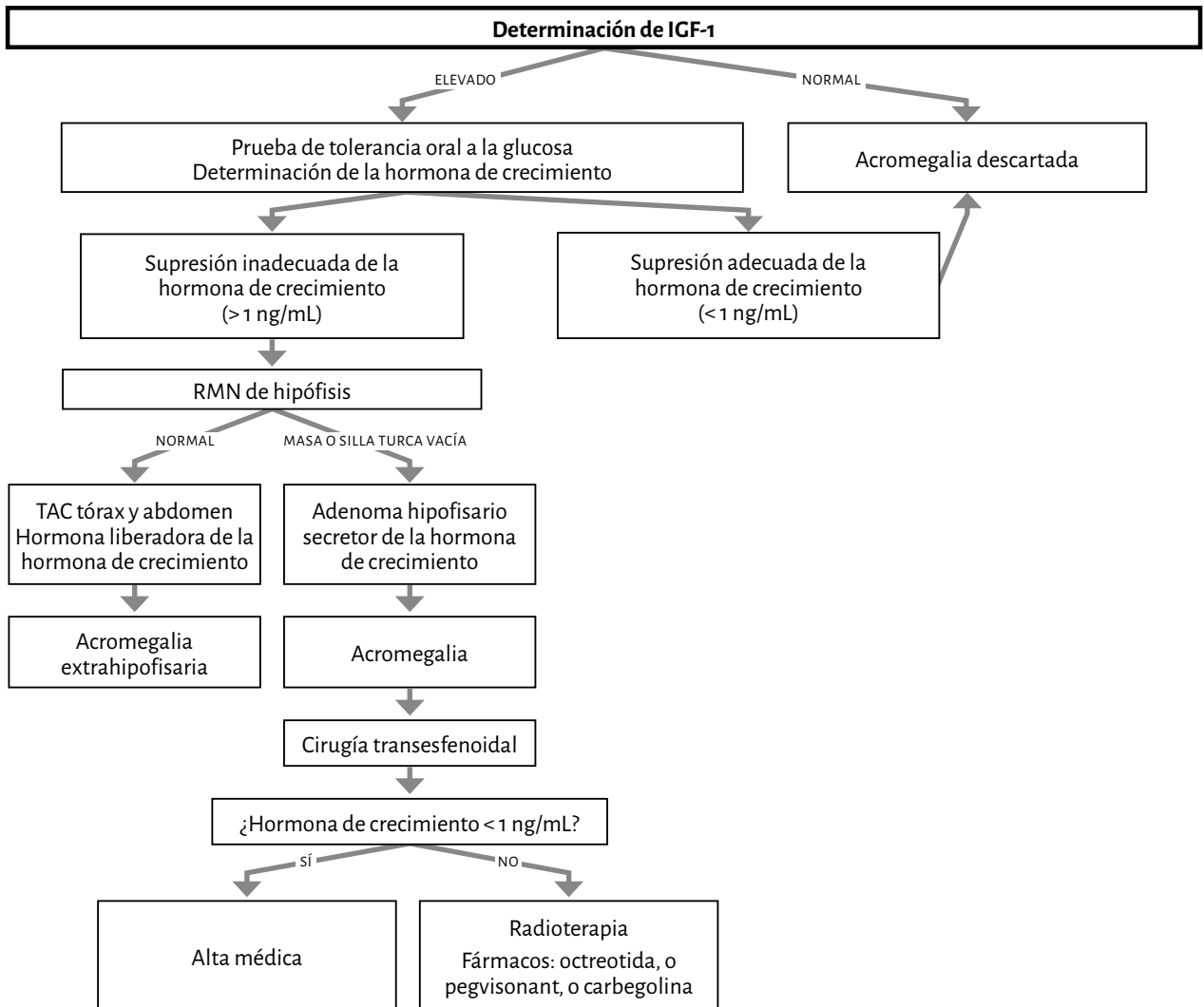
ESTUDIOS POR IMÁGENES. Son los siguientes:

- RMN de hipófisis. Se solicita después de confirmada la hipersecreción de la hormona de crecimiento para pesquisar el adenoma hipofisario.
- TAC de tórax y abdomen. Se indica para buscar el adenoma cuando la RMN de hipófisis no arroja resultados definitivos sobre la ubicación de este.

Tratamiento

- **Cirugía transesfenoidal.** Es el procedimiento inicial para la mayoría de los pacientes, ya sea que tengan un micro- o un macroadenoma de hipófisis. Si fracasa este procedimiento, se podrá indicar nuevamente otra cirugía o la radioterapia, según se requiera.
- **Tratamiento farmacológico.** Cuando al paciente no se le puede realizar la cirugía, o si ese tratamiento fracasa (no se alcanzan valores de la hormona de crecimiento < 1 ng/mL luego de la resección del tumor), se utilizan análogos de la somatostatina, como octreotida, que antagoniza los efectos del exceso de hormona de crecimiento; antagonistas del receptor de la hormona de crecimiento, como pegvisomant, o agonistas dopaminérgicos, como cabergolina. Estas recomendaciones, junto con las del diagnóstico, se esquematizan en el algoritmo.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



CLARA

(49 AÑOS)

Tiene DM y HTA detectada ocho años antes. Acude a la consulta de Clínica Médica por dolores lumbares que limitan su actividad, asociados con una densitometría ósea con resultados anómalos para su edad. Su ginecóloga solicitó el estudio en el contexto de una evaluación posmenopáusica. Le han indicado suplementos cálcicos y terapia de reemplazo hormonal, metformina y bloqueantes adrenérgicos con diuréticos. Un año antes, durante una evaluación cardiológica, se solicitó un ECG, que mostró una HVI concéntrica. No se sospechó una causa secundaria de HTA.

Durante el examen físico, llaman la atención sus dientes separados y la hipertricosis de los dedos de la mano. La paciente se disculpa por sudar mucho durante la entrevista. Los dolores lumbares se asocian también con artralgias múltiples. Su estatura es de 1,65 m.

El examen y el interrogatorio sugieren que presenta HTA secundaria y, siguiendo la pesquisa recomendada en el protocolo CHIC (véase el capítulo "Cómo sistematizar la detección: el protocolo CHIC", de la sección 1), se sospecha el riesgo de acromegalia. Por lo tanto, se solicita la determinación de la concentración de IGF-1, que está elevada. Posteriormente, se determina la concentración de la hormona de crecimiento, que confirma el diagnóstico. Mediante una RMN, se detecta un adenoma de hipófisis. Se deriva a la paciente al cirujano, y se le realiza con éxito la extracción transesfenoidal del tumor. Sin embargo, al año, la paciente aún presenta DM e HTA, aunque sus dolores lumbares no evolucionaron.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál(es) de estas opciones es/son correcta(s) con respecto a las características clínicas de la acromegalia?

- a) Al igual que el gigantismo hipofisario en la infancia, se caracteriza por la hipersecreción de la hormona de crecimiento.
- b) La causa más frecuente es el adenoma de hipófisis anterior.
- c) Respuestas a y b.

2. ¿Cuál es la conducta correcta si sospecha de acromegalia?

- a) Realizar una RMN de hipófisis como primer estudio diagnóstico.
- b) Luego de una sobrecarga de glucosa, un valor de IGF-1 < 1 ng/mL permite diagnosticar la enfermedad.
- c) Tanto el IGF-1 como la hormona de crecimiento se utilizan para el diagnóstico y para el seguimiento de la enfermedad a largo plazo; sin embargo, las variaciones del IGF-1 tienen mayor correlato con la mejoría de los síntomas clínicos y las alteraciones metabólicas, como la DM.

3. ¿Cuál(es) de estas opciones es/son correcta(s) con respecto a las complicaciones de la acromegalia?

- a) Las complicaciones con mayor morbimortalidad son aquellas vinculadas al efecto de masa del tumor.
- b) El síndrome del túnel carpiano estaría dado por el aumento del tamaño de los huesos de la mano y de la muñeca.
- c) Las complicaciones CV características son la HTA, la miocardiopatía hipertrófica y las valvulopatías aórtica y mitral, agravadas por el estado de hiperinsulinismo que caracteriza la enfermedad.

4. ¿Qué esperarías encontrar en un hombre de 56 años con diagnóstico de acromegalia con más de diez años de evolución?

- a) Dada la cantidad de años de enfermedad, el aumento de la talla sería uno de los hallazgos más característicos.
- b) Dada la alta incidencia de adenomas extrahipofisarios funcionantes productores de la hormona de crecimiento, se debería indicar como parte de los estudios para la evaluación inicial una TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- c) En algunos casos, la terapia farmacológica con octreotida o análogos dopaminérgicos se propone antes de la resección quirúrgica del adenoma.

5. Con respecto a la HTA en la acromegalia, ¿cuál de estas opciones es correcta?

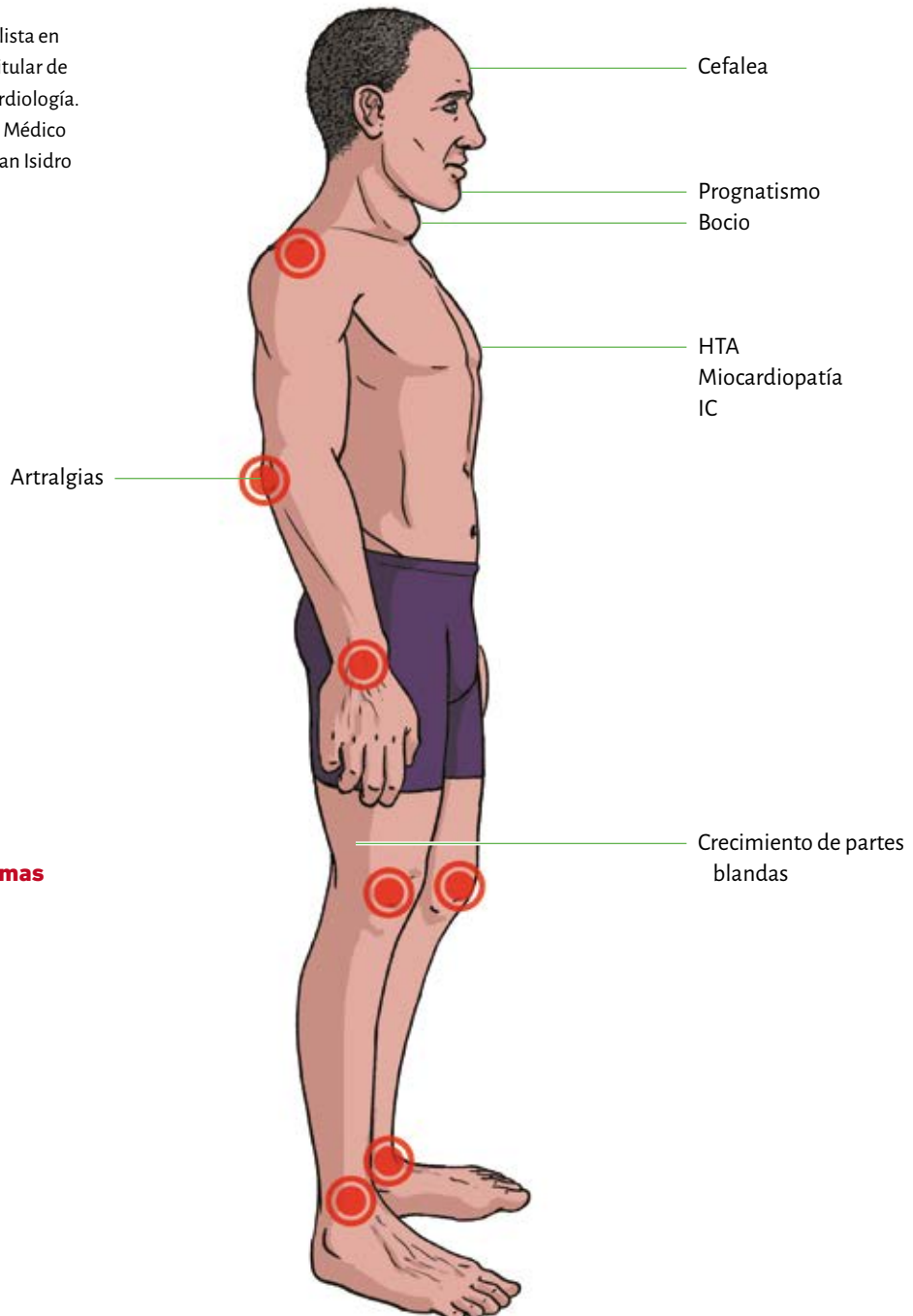
- a) Es infrecuente, ya que solo son hipertensos menos del 10% de los pacientes con diagnóstico de acromegalia.
- b) La miocardiopatía hipertrófica esta mediada por mecanismos independientes de la HTA y la sobrecarga hídrica.
- c) Luego de la resección quirúrgica del adenoma funcionante, se desaconseja la determinación de hormona de crecimiento / IGF-1 para el seguimiento de la enfermedad.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS Y CARCINOIDE

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ACROMEGALIA ECTÓPICA

Marcelo Boscaró

Médico cardiólogo y especialista en Medicina Crítica. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Médico de planta del Centro Médico Santa María de la Salud en San Isidro (Argentina).



Otros signos y síntomas

Hiperglucemia
Hiperhidrosis

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO



Debilidad
Mareos
Inestabilidad

HTA refractaria

Otros signos y síntomas

DM
Intolerancia oral a la glucosa
Hipopotasemia
Alcalosis metabólica

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

HIPERCALCEMIA DE LA MALIGNIDAD

Instauración rápida
Letargia
Hipercalcemia
Confusión mental
Coma

Signos y síntomas de mantenimiento de hipercalcemia

HTA
Deshidratación
Coma

Signos y síntomas de mantenimiento de hipercalcemia

IC
Nefrocalcinosis
Insuficiencia renal

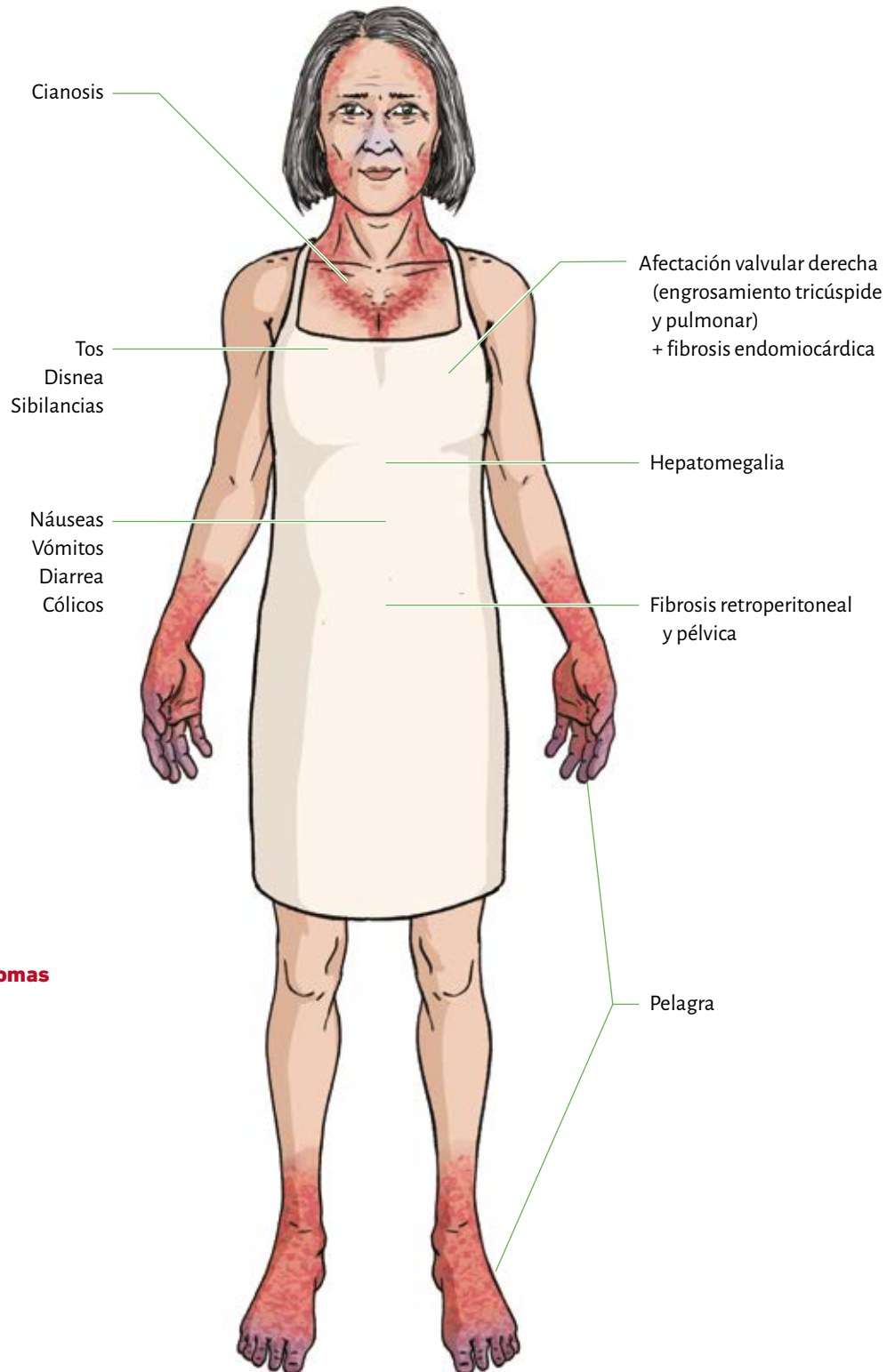
Instauración rápida
Anorexia
Náuseas
Vómitos
Estreñimiento

Úlcera gástrica
Pancreatitis

Instauración rápida
Poliuria
Polidipsia



SÍNDROME CARCINOIDE



DESCRIPCIÓN: Los síndromes paraneoplásicos son cuadros caracterizados por manifestaciones clínicas alejadas de un tumor maligno primario o de sus metástasis. Pueden ser secundarios a sustancias segregadas por dichos tumores o a autoanticuerpos con reacción cruzada con otro tejido. Las neoplasias malignas asociadas más frecuentemente con síndromes paraneoplásicos son el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el cáncer de mama y las neoplasias ginecológicas o hematológicas. Entre los síndromes paraneoplásicos endocrinos, se encuentran el síndrome de Cushing ectópico, los síndromes que generan hipercalcemia y el síndrome de acromegalia ectópica.

Los tumores carcinoides derivan de las células cromafines. Se originan, con preferencia, en el esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon, el páncreas, el hígado, los ovarios, los testículos y el complejo broncopulmonar. El síndrome carcinoide es un síndrome paraneoplásico vinculado con estos tumores, producido por la secreción de factores humorales: polipéptidos, aminas vasoactivas y prostaglandinas.

Prevalencia

Síndromes paraneoplásicos

Aproximadamente, uno de cada diez mil pacientes oncológicos presenta un síndrome paraneoplásico en algún momento de la evolución de su neoplasia. La frecuencia de aparición de los distintos tipos de tumores asociados con síndromes paraneoplásicos es variable (véase el Cuadro 1). La hipercalcemia es el síndrome paraneoplásico más común de los tumores malignos, puesto que aparece en el 20-30% de todas las neoplasias malignas.

Cuadro 1. Frecuencia de aparición de los distintos tipos de tumores asociados con síndromes paraneoplásicos.

Tipo de tumor	Frecuencia de aparición
Carcinoma pulmonar de células pequeñas	3-5%
Timomas	15-20%
Neoplasias de células plasmáticas	3-10%
Neoplasias de células B	3-10%
Cáncer de ovario	1%
Cáncer de mama	1%

Síndrome carcinoide

Aparece en menos del 10% de los pacientes con un tumor carcinoide. Se asocia predominantemente con tumores neuroendocrinos del intestino medio (duodeno, yeyuno, íleon, apéndice cecal, colon ascendente, colon transversal), con metástasis hepáticas o con carcinoides bronquiales o pancreáticos. La localización más frecuente del tumor carcinoide primario

es el apéndice, seguido del recto, el íleon, los pulmones, los bronquios y el estómago. Representa cerca del 2% de todos los tumores del tracto gastrointestinal. La prevalencia global es de 1/100.000 a 2/100.000 casos/habitantes. La edad de presentación varía entre los 50 años y los 60 años.

Mecanismos fisiopatológicos

Síndromes paraneoplásicos

Se agrupan en neurológicos, endocrinos, hematológicos, dermatológicos y renales según el sistema que afectan. La HTA se asocia con los síndromes paraneoplásicos endocrinológicos.

Síndrome carcinoide

Más de cuarenta sustancias se han relacionado con el síndrome carcinoide; sin embargo, no está claro cómo contribuyen de forma individual a la producción de diferentes síntomas y complicaciones, como la afectación cardíaca. La HTA se halla asociada con la liberación de ciertos tipos de mediadores, como la 5-hidroxitriptamina (serotonina), mientras que otros generan vasodilatación e hipotensión (véase la Figura 1).

Aspectos clínicos

Síndromes paraneoplásicos

Presentan las siguientes características:

1. La secreción hormonal raramente responde a los test de supresión.
2. El síndrome hormonal puede conducir al diagnóstico de una neoplasia subyacente.
3. En ocasiones, los síndromes clínicos se presentan cuando la enfermedad maligna ya está muy avanzada.
4. Algunos tumores malignos imitan síndromes de hipersecreción hormonal, debido a que producen péptidos relacionados, que imitan sus acciones biológicas.

La manifestación clínica observada depende de las diferentes hormonas segregadas por los síndromes paraneoplásicos (véase la Figura 2).

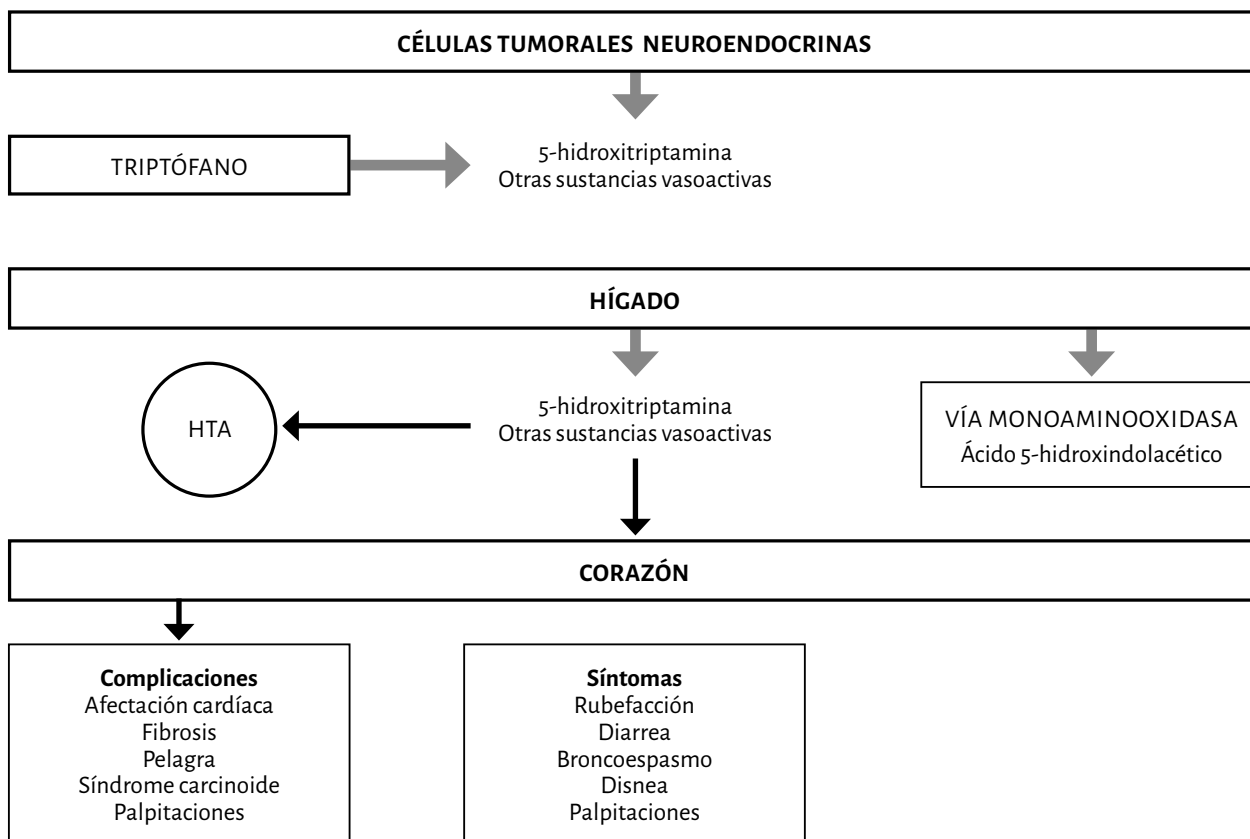


Figura 1. Tumor de células neuroendocrinas.

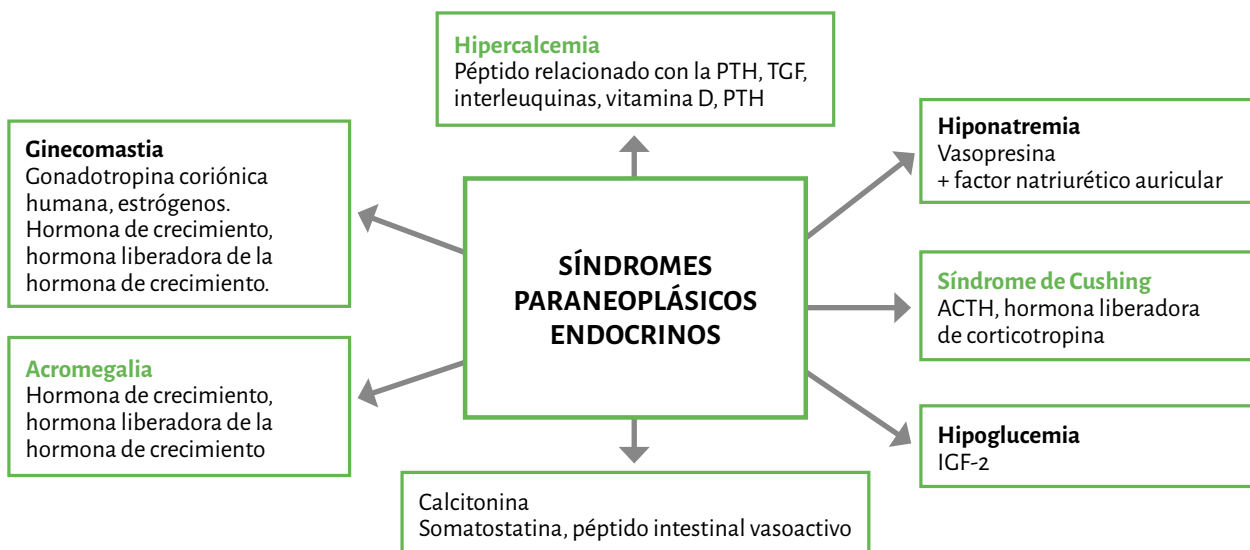


Figura 2. Síndromes paraneoplásicos endocrinos.

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO. Representa el 15% de los casos de síndrome de Cushing. Hormona: ACTH ectópica. Localización tumoral: carcinóide bronquial, carcinoma pulmonar de células pequeñas, timomas, tumores de células de los islotes pancreáticos, carcinóide medular de tiroides, feocromocitoma. Manifestaciones clínicas: aumento de ACTH ectópica, hiper-cortisolismo. Datos clínicos o de laboratorio: mareos, inestabilidad, debilidad, HTA refractaria en la mayoría de los casos, DM de nueva aparición, intolerancia oral a la glucosa, alcalosis metabólica, hipopotasemia, elevación de ACTH, elevación de cortisol en orina de 24 h, actividad de renina plasmática y aldosterona normal o baja.

Se ha señalado que en el síndrome de Cushing por ACTH ectópica existe mayor aumento de cortisol y de ACTH, y más hipopotasemia que en el hipofisario. La determinación de diversos péptidos puede ser orientativa, ya que están aumentados en el 70% de los casos de síndromes de Cushing por ACTH ectópica.

HIPERCALCEMIA HUMORAL MALIGNA. Existen los siguientes tipos de hipercalcemias relacionadas con neoplasias malignas:

— Hipercalcemia osteolítica local. Frecuencia: 20%. Metástasis óseas: común, extensas. Agente causal: citoquinas, péptido relacionado con la PTH. Tumores típicos: cáncer de mama, mieloma múltiple, linfoma.

— Hipercalcemia humoral maligna. Frecuencia: 80%.

Metástasis óseas: mínima o ausente. Agente causal: péptido relacionado con la PTH. Tumores típicos: cáncer de células escamosas, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de endometrio, linfoma asociado con virus linfotrópico de células T humanas y cáncer de mama.

— Linfomas secretores de 1,25-dihidroxitiamina D. Frecuencia: < 1%. Metástasis óseas: variable. Agente causal: 1,25-dihidroxitiamina D. Tumores típicos: linfoma (todos los tipos).

— Hiperparatiroidismo ectópico. Frecuencia: < 1%. Metástasis óseas: variable. Agente causal: PTH. Tumores típicos: variable.

Los signos y síntomas relacionados con la hipercalcemia asociada con neoplasias malignas dependen de las concentraciones de calcio en la sangre. En general, tienen mal pronóstico a corto plazo. Se detallan a continuación:

— De instauración rápida: letargia, confusión mental, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, poliuria y polidipsia.

— Durante la evolución: HTA, deshidratación, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatitis y coma.

ACROMEGALIA ECTÓPICA. De acuerdo con la hormona segregada, la localización tumoral puede ser diferente: si se produce un incremento de la hormona de crecimiento, tumor de células de los islotes pancreáticos o linfoma no Hodgkin; si se produce un incremento de la hormona liberadora de hormona de crecimiento, carcinoides bronquiales, gastrointestinales, neoplasias de células de los islotes pancreáticos.

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia ectópica son las siguientes:

— cambios faciales por crecimiento de las partes acras;

— prognatismo;

— hiperhidrosis;

— cefalea;

— parestesias;

— disfunción sexual;

— HTA;

— bocio;

— crecimiento de partes blandas;

— artralgias;

— síntomas de hiperglucemia;

— osteoartropatía;

— miocardiopatía con IC;

— SAHOS e insuficiencia respiratoria.

Síndrome carcinóide

Produce las siguientes manifestaciones clínicas:

— **Rubefacción.** Frecuencia de aparición: 90%. Larga o corta duración, color de rosa a rojo en cara y tronco varias veces al día durante unos minutos. Mediadores involucrados: catecolaminas, 5-hidroxitriptamina, histamina, sustancia P.

— **Diarrea.** Frecuencia de aparición: 60-80%. Secretoria, intermitente, acompañada de cólicos abdominales. Mediadores involucrados: gastrina, 5-hidroxitriptamina, histamina, prostaglandinas, péptido intestinal vasoactivo.

— **Dolor abdominal.** Frecuencia de aparición: 35%. De carácter progresivo. Mecanismo involucrado: obstrucción del intestino delgado, hepatomegalia, isquemia.

— **Broncoespasmo.** Frecuencia de aparición: 15%. Sibilancias. Mediadores involucrados: histamina, 5-hidroxitriptamina.

— **Pelagra.** Frecuencia de aparición: 5%. Dermatitis, diarrea, demencia. Mecanismos involucrados: deficiencia de niacina.

— **Enfermedad cardíaca por carcinóide.** Frecuencia de aparición: 19-60%. Disnea, soplo holosistólico irradiado al hemitórax derecho. Engrosamiento valvular tricuspídeo y pulmonar. Es tardía. Mediadores involucrados: 5-hidroxitriptamina, bradiquinina, taquiquininas, activina A, factor de crecimiento tisular.

— **Fibrosis mesentérica.** Frecuencia de aparición: 15%. Ascitis, síndrome de mala absorción, obstrucción intestinal, obstrucción ureteral. Mediadores involucrados: isquemia vascular.

— **HTA.** Frecuencia de aparición: 5%. Depende del tipo de aminas liberadas. Interviene, preferentemente, la serotonina. Hipotensión o hipertensión según balance de aminas. El carcinóide bronquial genera ACTH ectópica (síndrome de Cushing ectópico).

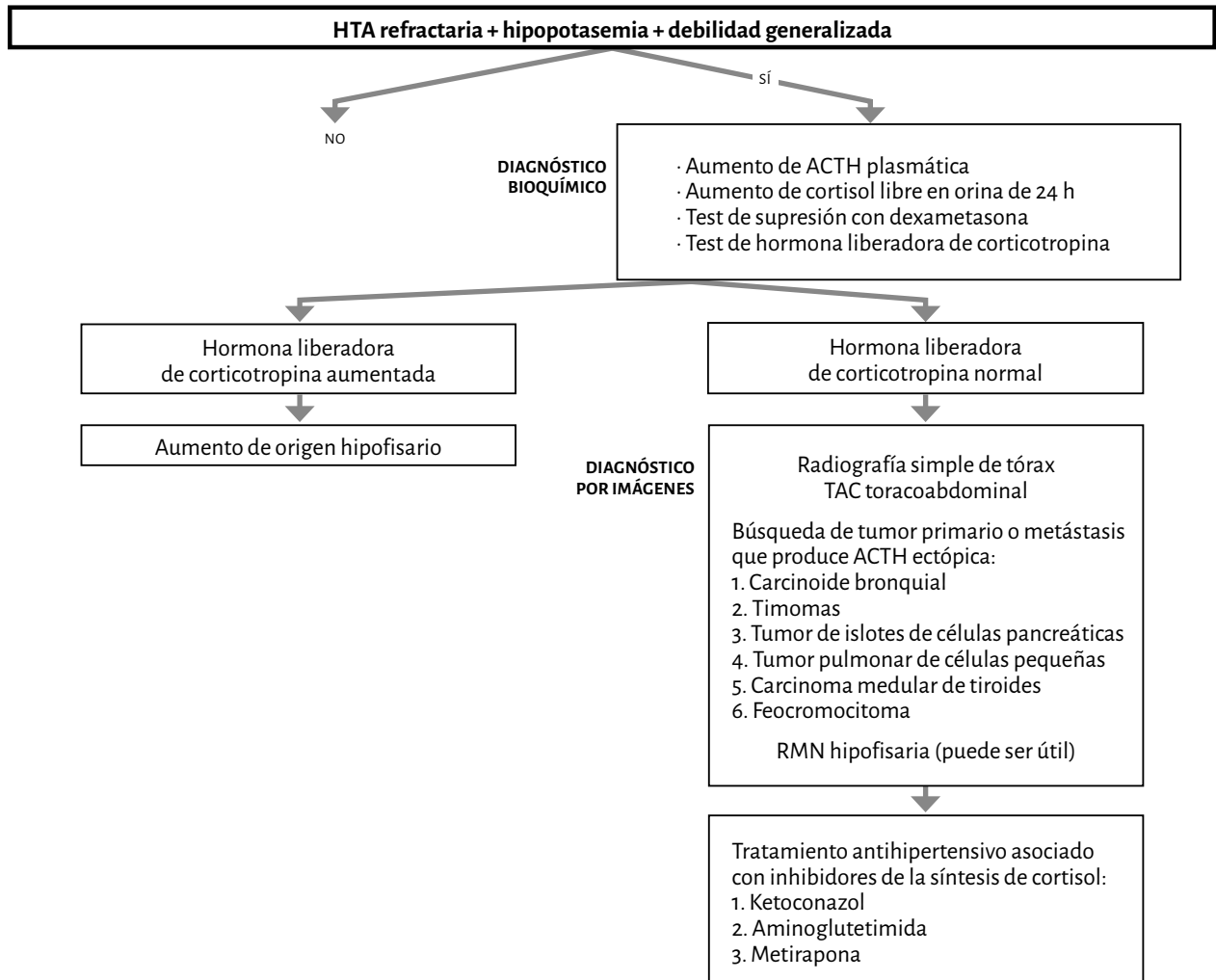
— **Crisis carcinóide.** Frecuencia de aparición: 3-4% (intraoperatoria). Hipotensión, taquicardia, broncoespasmo y rubefacción. Liberación al torrente sanguíneo de grandes cantidades de aminas. Factores desencadenantes: estrés, cirugías, traumas.

Diagnóstico

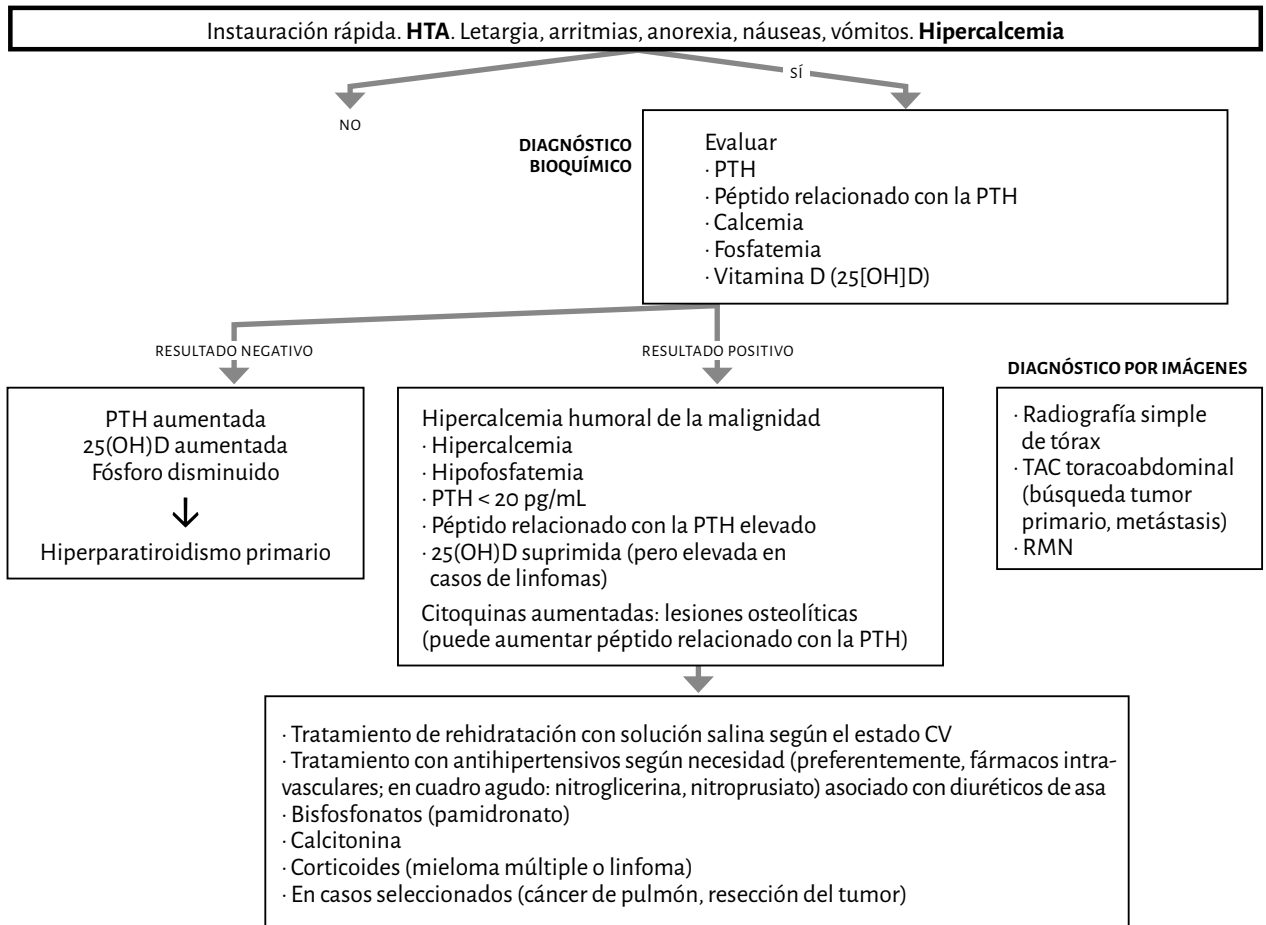
Síndromes paraneoplásicos

Se utilizan análisis clínicos y estudios por imágenes, según se detalla en los algoritmos correspondientes.

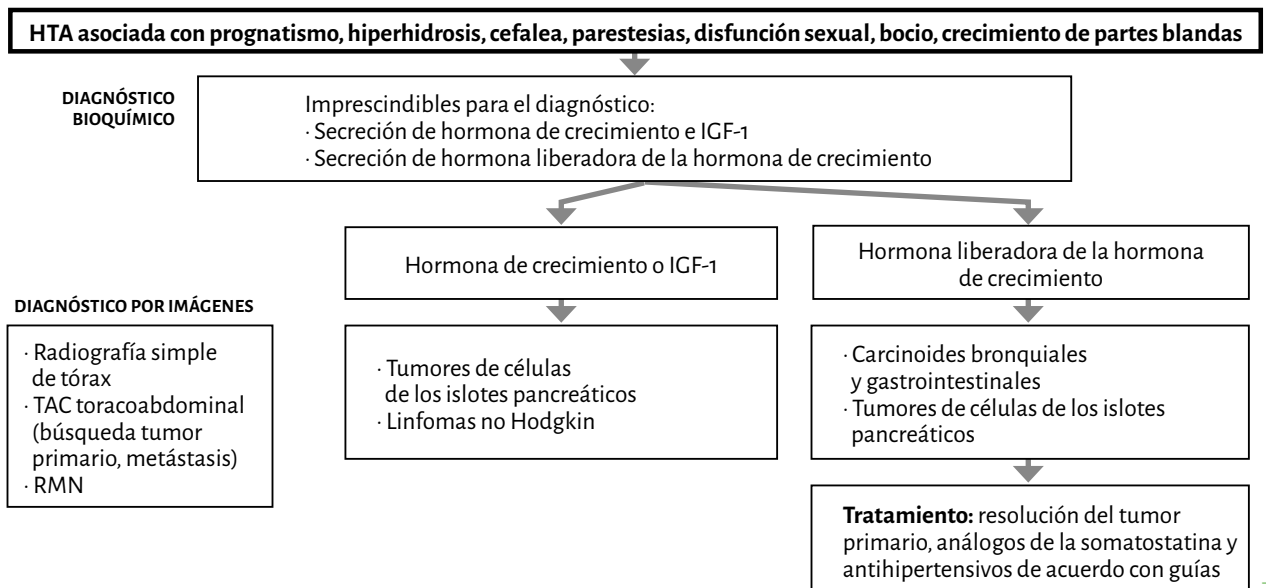
SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO



HIPERCALCEMIA HUMORAL MALIGNA



ACROMEGALIA ECTÓPICA



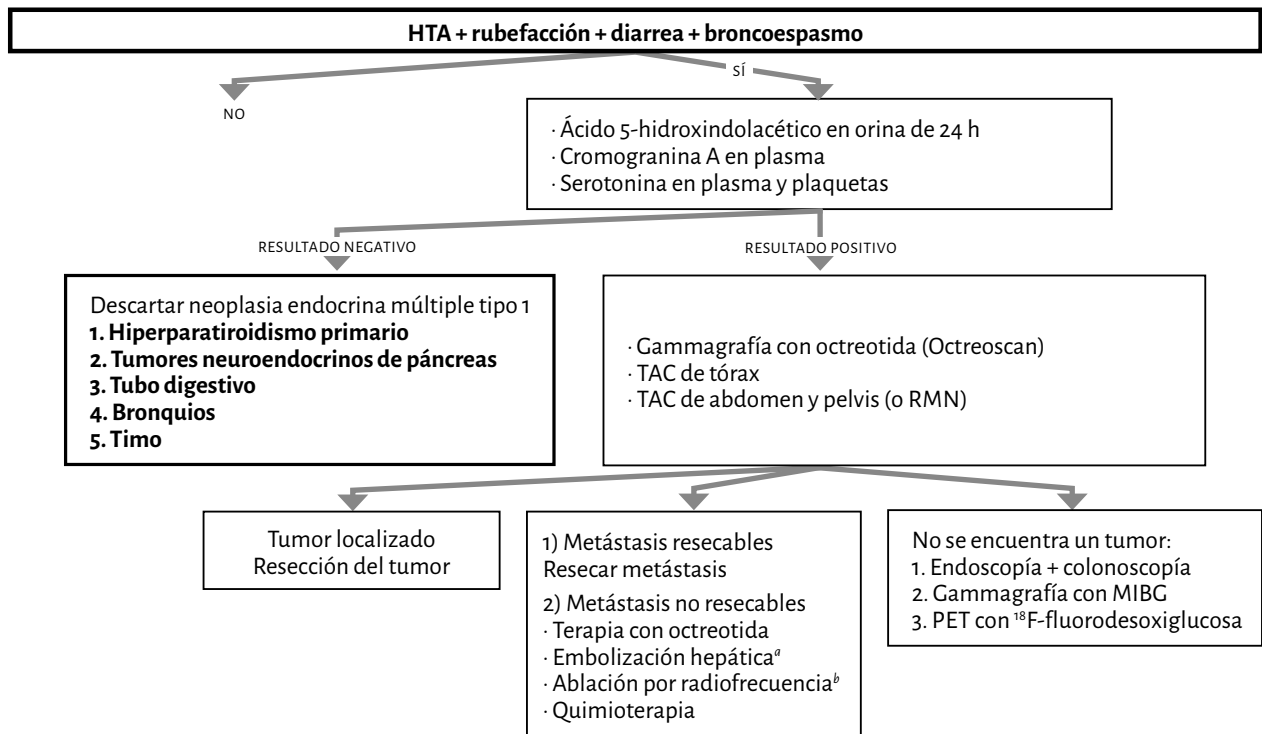
Síndrome carcinoide

Se utilizan los siguientes métodos diagnósticos (véase el algoritmo):

- Determinación de ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 h. Sensibilidad: 73%. Especificidad: 100%.
- Determinación de cromogranina A en sangre. Sensibilidad: 80%. Especificidad: 95%.
- TAC de abdomen y pelvis. Sensibilidad: 55%. Especificidad: no determinada. Es útil para valorar la extensión mesentérica y la presencia de metástasis hepáticas.

- TAC (múltiples detectores) con enteroclis. Sensibilidad: 100%. Especificidad: 95%. Es útil para valorar la extensión mesentérica y la presencia de metástasis hepáticas. En la enteroclis por TAC, se administran 2 litros de agua a través de una sonda nasointestinal ubicada en el ángulo de Treitz y contraste IV (120 mL de material de contraste yodado).
- Gammagrafía con ¹¹¹In unido a octreotida (Octreoscan). Sensibilidad: 80-90%. Especificidad: > 90%.

SÍNDROME CARCINOIDE



^a La embolización hepática se realiza con citostáticos, junto con un agente viscoso o con partículas de alcohol polivinílico.

^b La ablación por radiofrecuencia ofrece un nuevo enfoque para aquellos con compromiso hepático. Se utiliza la coagulación térmica selectiva del tumor para destruir las metástasis aisladas.

Tratamiento

Síndromes paraneoplásicos

Las recomendaciones de tratamiento se presentan en los algoritmos correspondientes.

Síndrome carcinoide

Además de la terapia específica (véase el algoritmo), deben tenerse en cuenta las situaciones enumeradas a continuación:

1. Cambios en el estilo de vida, evitar situaciones que puedan desencadenar rubefacción.

2. Tratamiento de la IC con diuréticos, de las sibilancias con broncodilatadores y de la diarrea con agentes como loperamida o difenoxilato.
3. Si persisten los síntomas, los medicamentos indicados son los antagonistas del receptor de serotonina (ondansetrón) o los análogos de la somatostatina.
4. La afectación cardíaca en el síndrome carcinoide requiere una adecuada evaluación ecocardiográfica para determinar tiempos quirúrgicos de reemplazo valvular.

ELSA

(73 AÑOS)

Consulta por debilidad muscular generalizada e HTA. Fuma 15 cigarrillos a diario (más de quince paquetes al año) y tiene DM. Relata que 15 días antes comenzó a tener mareos, inestabilidad, debilidad generalizada y calambres. El examen físico inicial arroja los siguientes datos relevantes: PA = 183/112 mmHg, cuarto ruido, escasos rales crepitantes bibasales.

Al ser hospitalizada, en los análisis clínicos se determinan los siguientes valores: leucocitos = 7600/mm³, Hb = 12,8 g/dL, hematocrito = 38%, plaquetas = 57.000/mm³, eritrosedimentación = 102 mm a la primera hora, eritroblastos = 3%, metamielocitos = 11%, glucemia = 122 mg/dL, HbA_{1c} = 8,3%, creatinina = 1,37 mg/dL, urea = 38 mg/dL, ácido úrico = 2,5 mg/dL, sodio = 141 mEq/L, potasio = 1,7 mEq/L, cloro = 94 mEq/L, proteínas totales = 6,2 g/dL; transaminasa glutámico oxalacética = 60 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica = 75 UI/L, gamma-glutamyl transferasa = 257 UI/L, FAL = 205 UI/L, lactato deshidrogenasa = 2680 UI/L.

Los resultados de la gasometría arterial basal son los siguientes: pH = 7,57; pCO₂ = 43; pO₂ = 46, HCO₃ = 40; saturación de O₂ = 87 %. En el análisis de orina se obtienen los siguientes valores: *clearance* de creatinina = 43 mL/min, sodio = 39 mEq/24 h, potasio = 85 mEq/24 h. En el estudio hormonal se determinan las siguientes concentraciones: TSH = 0,267 mUI/mL, T₄ libre = 0,72 µg/dL. El valor de aldosterona en orina fue de 2,1 µg/24 h (rango normal: 2,9-24), y la actividad de renina plasmática basal fue de 3,0 ng/mL/h. Además, la concentración de ACTH basal es de 254 pg/mL (rango normal: 0-52 pg/mL) y el cortisol en orina, de 324 µg/24 h (rango normal: hasta 100). Los valores de antígenos carcinoembrionarios son de 637 ng/mL (rango normal: hasta 5). Los resultados de la determinación del resto de los marcadores tumorales y del proteinograma son normales. Asimismo, son negativas las determinaciones serológicas de VIH, sífilis, virus de la hepatitis C y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Mediante radiografía de tórax, se observa un aumento del intersticio pulmonar. En la TAC de tórax se evidencian adenopatías y una masa tumoral en el lóbulo superior del pulmón derecho. Además, se observan adenopatías paratraqueales y espacio subcarinal, así como derrame pleural derecho. Durante la fibrobroncoscopia, se logra extraer material para una biopsia por medio de una punción transbronquial con aguja fina. El resultado de la biopsia es carcinoma de pulmón de células pequeñas. Se realiza también un aspirado de medula ósea, debido a que el frotis de sangre periférica presentaba leucoeritroblastosis periférica, lo que indica células sugestivas del tumor de pulmón. Se deriva a la paciente al Servicio de Oncología para tratar su tumor.

La HTA se logra controlar con valsartán (160 mg/d), espironolactona (25 mg/d) y amlodipina (10 mg/d). Por el rápido deterioro, la paciente, la paciente ingresa en el plan de cuidados paliativos.

ELENA

(65 AÑOS)

Acude al consultorio por un cuadro clínico de tres meses de evolución, con diarrea y dolor abdominal de tipo cólico, difuso, intermitente, de intensidad moderada, no irradiado, acompañado por rubefacción en la cara, la parte superior del tórax y los brazos. Tiene HTA medicada con losartán (50 mg/d) e hipotiroidismo medicado con levotiroxina (50 µg/d).

Los hallazgos del examen físico son los siguientes: buen estado general, sin enrojecimiento en la cara ni en el tórax, PA de 134/86 mmHg, FC de 80 lpm. Sin ingurgitación yugular o adenopatías. No se palpan masas en tiroides. Buena entrada de aire bilateral, cuarto ruido, sin soplos. Abdomen blando, depresible e indoloro, con ruidos hidroaéreos positivos y sin visceromegalias. Sin edemas. Se observa la presencia de várices en los miembros inferiores.

El hemograma arroja los resultados que siguen: Hb = 13 g/dL, hematocrito = 38%, leucocitos = 8700/mm³, fórmula sin alteraciones, plaquetas = 188.000/mm³, creatinina = 1,12 mg/dL y urea = 28 mg/dL; TSH = 2,3 µUI/mL.

Como la paciente continúa con pérdida progresiva de peso y empeora la rubefacción, se solicitan nuevos estudios. En la colonoscopia no se evidencian anomalías, mientras que en la TAC de abdomen se observan lesiones nodulares en el hígado, metastásicas y de origen no determinado.

Además, se solicitan análisis específicos con los siguientes resultados: cromogranina A en sangre = 785,40 ng/mL (valor de referencia < 36,5 ng/mL), ácido 5-hidroxiindolacético urinario = 194 mg/24 h (valor de referencia 2-10 mg/24 h). La gammagrafía marcada con octreotida (Octreoscan) permite evidenciar múltiples lesiones metastásicas en ambos lóbulos hepáticos y dos metástasis ganglionares de probable localización retroperitoneal.

La paciente recibe diuréticos, loperamida, broncodilatadores para mitigar el broncoespasmo y análogos de la somatostatina. Se plantea la posibilidad de una cirugía, que podría ser factible para pacientes en buen estado general y con enfermedad limitada (p. ej., primario con metástasis linfáticas regionales o sin ellas) o en pacientes con metástasis hepáticas y enfermedad potencialmente resecable. Se decide que es una posibilidad terapéutica para la paciente.

AUTOEVALUACIÓN

Síndromes paraneoplásicos

1. ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto?
 - a) Los síndromes endocrinos paraneoplásicos habitualmente responden a los test de supresión.
 - b) Los síndromes endocrinos paraneoplásicos no responden a los test de supresión.
 - c) Los síndromes neurológicos paraneoplásicos habitualmente generan HTA.
2. ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto respecto del síndrome de Cushing ectópico?
 - a) La actividad de renina y aldosterona es normal o baja.
 - b) Está elevada la renina y disminuida la aldosterona.
 - c) La renina y la aldosterona solo se incrementan con el aumento de cortisol aislado.
3. ¿Cómo es la HTA en el síndrome de Cushing ectópico?
 - a) Grave y refractaria.
 - b) De leve a moderada.
 - c) Se asocia con estenosis de las arterias renales.
4. ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto respecto de la hipercalcemia de la malignidad?
 - a) Se debe a la producción de ACTH.
 - b) A la producción de vitamina D.
 - c) A la presencia de péptido relacionado con la PTH.
5. ¿A qué se debe la acromegalia ectópica?
 - a) A tumores productores de la hormona de crecimiento.
 - b) A tumores productores de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento.
 - c) Respuestas a y b.

Síndrome carcinoide

1. ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto respecto del síndrome carcinoide?
 - a) Se produce en el 10% de los tumores carcinoides.
 - b) Se produce en la mayoría de los tumores carcinoides.
 - c) Solo se produce en tumores intestinales con metástasis.
2. ¿Cuál es el síntoma más frecuente del síndrome carcinoide?
 - a) La diarrea.
 - b) La rubefacción en la cara y en el tronco.
 - c) El broncoespasmo.
3. ¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto respecto de la HTA?
 - a) Es característica del síndrome carcinoide.
 - b) Es producida por serotonina y por ACTH ectópica.
 - c) Es fundamental para el diagnóstico de crisis carcinoide.
4. ¿Cuál de los siguientes métodos no es útil para diagnosticar el síndrome carcinoide?
 - a) Determinación de ácido 5-hidroxiindolacético en muestra de orina de 24 h.
 - b) Gammagrafía con octreotida.
 - c) Determinación de metanefrinas en orina.
5. ¿Cómo es la afectación cardíaca del síndrome carcinoide?
 - a) Temprana y toma las válvulas del lado izquierdo.
 - b) Temprana y toma las válvulas del lado derecho, preferentemente.
 - c) Tardía y toma el 90% las válvulas del lado derecho.